

**BLUTSPIEGELVERLAUF VON TERPENEN
DES ROSMARINÖLS BEI AUFNAHME IM BAD DURCH
DIE HAUT IN ABHÄNGIGKEIT VON DER BADEDAUER**

Wolf Dieter Schwab

1982

Aus dem Institut für Medizinische Balneologie und
Klimatologie der Universität München

Vorstand: Professor Dr.med. H. Drexel

BLUTSPIEGELVERLAUF VON TERPENEN DES ROSMARINÖLS
BEI AUFNAHME IM BAD DURCH DIE HAUT
IN ABHÄNGIGKEIT VON DER BADEDAUER

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wolf Dieter Schwab

aus

Stockdorf

1982

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter:

Dipl. Phys. K. Dirnagl

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. H. Drexel

Dekan:

Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung

14. Januar 1982



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
2. LITERATURÜBERSICHT	2
2.1 Wirkungsmöglichkeiten von pflanzlichen Bade- zusätzen in der Balneologie	2
2.1.1 Allgemeine Bedeutung und unspezifische Wirkung des Kräuterbades	2
2.1.2 Lokale Wirkung des Warmbades mit phytothera- peutischen Badezusätzen	4
2.1.3 Spezifische Wirkung des Kräuterbades	6
2.1.3.1 Parameter der perkutanen Resorption	6
2.1.3.2 Die pharmakologische Bedeutung der perkutanen Wirkstoffpermeation	9
2.2 Die ätherischen Öle	11
2.2.1 Definition des Begriffes ätherische Öle	11
2.2.2 Allgemeine pharmakologische Wirkung der ätherischen Öle	12
2.3 Das ätherische Rosmarinöl	13
2.3.1 Vorkommen von Rosmarin und seine therapeutische Anwendung in früheren Zeiten	13
2.3.2 Zusammensetzung des Rosmarinöls	14
2.3.3 Pharmakologische Wirkung des ätherischen Ros- marinöls	14
2.3.3.1 Therapeutische Dosis	15
2.3.3.2 Toxische Dosis	16
2.3.4 Struktur, Pharmakologie und therapeutische Anwendung der Terpene α -Pinen, β -Pinen, Camphen Limonen, Campher und Borneol als Wirkstoffe des Rosmarinöls	17
2.4 Nachweismethoden perkutan resorbierter ätheri- scher Öle	22
2.4.1 Nachweismethode aufgrund eines pharmakologi- schen oder toxischen Effektes	22
2.4.2 Die Differenzmethode	22
2.4.3 Die Isotopenmethode	22

	Seite
2.4.4 Die Infrarot-Spektroskopie	24
2.4.5 Die UV-Spektroskopie	24
2.4.6 Die ^{13}C -NMR-Spektroskopie	24
2.4.7 Die Gas-Flüssig-Chromatographie	25
 3. MATERIAL UND METHODIK	
3.1 Auswahl der Probanden und Blutentnahmen	27
3.2 Angaben über den Badezusatz Kneipp-Rosmarin-Ölbäd	27
3.3 Badeversuche zur Mengenbestimmung der perkutan resorbierten Terpene	28
3.3.1 Versuchsanordnung	28
3.3.2 Versuchsablauf	29
3.4 Methodik der gaschromatographischen Auswertung	30
3.4.1 Die quantitative Bestimmung von α -Pinen, Camphen, β -Pinen und Limonen im Vollblut	31
3.4.2 Quantitative Auswertung der gaschromatographischen Analyse	34
 4. DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE	35
4.1 Tabellarische Zusammenstellung der Konzentrationswerte von α -Pinen, Camphen, β -Pinen und Limonen im Blut nach unterschiedlichen Badezeiten	35
4.2 Halblogarithmische Darstellung der Konzentrations-Zeit-Kurve von α -Pinen, Camphen, β -Pinen und Limonen im Blut nach unterschiedlichen Badezeiten	39
4.3 Bestimmung der fiktiven Konzentrationsmaxima von α -Pinen, Camphen, β -Pinen und Limonen im Blut nach unterschiedlichen Badezeiten mit Hilfe der halblogarithmischen Darstellung der Konzentrations-Zeit-Kurven	56
4.4 Bestimmung der resorbierten Substanzmengen an Monoterpenen unter Berücksichtigung möglicher Verteilungsräume	59
4.5 Bestimmung der Clearancezahl C	61

	Seite
5. DISKUSSION	63
5.1 Zuverlässigkeit der Ergebnisse	63
5.1.1 Zuverlässigkeit der Bestimmungsmethode	63
5.1.2 Beeinflußbarkeit der Resorptionsergebnisse durch Veränderungen im Hautzustand	63
5.1.3 Beeinflussungsmöglichkeit der Resorptions- ergebnisse durch Fehler beim Versuchsablauf	64
5.2 Wertung der Ergebnisse im Hinblick auf die Fragestellung	64
5.2:1 Aussagewert der resorbierten Mengen an α -Pinen, Camphen, β -Pinen und Limonen	
5.2.2 Abhängigkeit der resorbierten Terpenmengen von der Badedauer	67
6. ZUSAMMENFASSUNG	70
7. LITERATURANGABEN	71

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Die Menschen der modernen Konsumgesellschaft streben immer mehr nach naturgemäßer Lebensweise. Diesem Bedürfnis versucht die Phytotherapie gerecht zu werden.

Rosmarin erfreut sich in der Volksmedizin seit langem großer Beliebtheit. Als Spiritus Rosmarini, vor allem aber als Badezusatz und bei Einreibungen finden die Extrakte der Rosmarinblätter ihre Indikation bei Kreislaufschwäche, bei Stoffwechsel- und Durchblutungsstörungen, bei rheumatischen und neuralgischen Beschwerden.

Ein Phytotherapeutikum ist ein Arzneimittel pflanzlicher Herkunft. Es enthält Wirkstoffe nicht in isolierter, reiner Form (wie ein Chemotherapeutikum), sondern zusammen mit anderen natürlichen Begleitstoffen. Phytotherapeutische Arzneimittel haben eine am Menschen erkannte, gewöhnlich aber keine auffallend akute Wirkung. In der Regel ist eine unmittelbare oder mittelbare Gefährdung der Gesundheit nicht zu befürchten. Die Komplexität der Zusammensetzung eines pflanzlichen Heilmittels bereitet sowohl der physikalischen und chemischen Analytik als auch der Ermittlung der Pharmakokinetik und der pharmakologischen Wirkungsanalyse Schwierigkeiten. Die moderne wissenschaftliche Medizin eröffnet nun die Möglichkeit der Wirkstoffanalyse und Standardisierung. Kleinste Wirkstoffmengen lassen sich u.a. qualitativ und quantitativ im gaschromatographischen Trennverfahren nachweisen.

Die vorliegende Arbeit soll Aufschluß darüber geben, welche Mengen an Terpenen aus einem Rosmarin-Ölbäd perkutan resorbiert werden und inwiefern eine Abhängigkeit der resorbierten Menge von der Badedauer besteht.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1 Wirkungsmöglichkeiten von pflanzlichen Badezusätzen in der Balneologie

2.1.1 Allgemeine Bedeutung und unspezifische Wirkung des Kräuterbades

Das Kräuterbad gilt als altes Hausmittel bei nervösen Erschöpfungs- und Erregungszuständen und mangelnder Abwehrkraft. Nach dem Tode KNEIPP's wurde es als Bereicherung der Warmanwendungen von seinem Mitarbeiter KLEINSCHROD in die Kneipp'sche Hydrotherapie eingeführt.

Wie FEY (18) berichtet, vermitteln pflanzliche Badezusätze auf dem Weg der Hautreizung eine verstärkte Reaktion von längerer Dauer. In der hydrotherapeutischen Kurbehandlung nach FEY und LAMPERT (19) hat das Kräuterteil- und Kräutervollbad, besonders das Heublumen- und Fichtennadelbad seinen festen Platz.

In Kombination mit der systematischen Anwendung der Warm- und Wechselreize führt das Kräuterbad nach KAISER (35) durch eine weitgehende körperliche Entspannung zu einer Verstärkung der anschließenden Reiztherapie.

Badezusätze auf pflanzlicher Basis werden heute von verschiedenen Firmen für die häusliche Badekur angeboten (nach KAISER, 35):

- Aquasane, Standard-Arzneibäder mit stets gleichem Wirkstoffgehalt,
- Herbatherme, gepreßte Qualitätsdrogen, bei denen die verschiedenen Arzneipflanzen im Naturzustand belassen sind,
- Schaumextrakte, die zur Hälfte aus Naturextrakten und zur Hälfte aus Aromaschaumbad bestehen,

- Badesalze, die neben einer reinen ätherischen Ölwirkung über eine schwache Solewirkung verfügen,
- Ölbäder, deren reine ätherischen Öle durch Emulgatoren wasserlöslich gemacht sind.

Die vorgenannten Badezusätze werden vom Badenden durch eine ansprechende Duftnote, eine leichte Farbgebung und Schaumbildung des Badewassers als sehr angenehm empfunden. Dieses psychische Wohlbefinden kann durch suggestive Stimulierung den gewünschten Kurerfolg positiv beeinflussen.

Nach MÜLLER-LIMMROTH (44) beeinflussen hydrotherapeutische Maßnahmen das limbische System auf dem Weg der peripheren Sinnesreize. Kutane und olfaktorische Reize, wie sie bei Badezusätzen, die ätherische Öle enthalten, zu erwarten sind, werden über Kollateralen der *Formatio reticularis* zugeführt. Der sensorische Einstrom bewirkt eine Pegelanhebung in diesem System, wodurch Wachheit oder Aufmerksamkeit stimuliert werden. Die Retikularformation steht ihrerseits in Korrelation zum limbischen System, das die Affekt- und Stimmungslage beeinflusst und zum Hypothalamus als Zentrale für vegetative Steuerung. Ebenso ist das motorische System eingeschaltet, wobei Wechselwirkungen auf alle genannten Strukturen eintreten. Neben einer reflektorischen Steuerung des Muskeltonus kann durch sensorische Afferenzen die Reaktionsfähigkeit des Cortex nachhaltig beeinflusst werden.

MÜLLER-LIMMROTH (44) verweist darauf, daß olfaktorische Reize retikulär ungemein wirksam sind. Hydrotherapeutische Maßnahmen mit Badezusätzen bewirken daher möglicherweise eine rein olfaktorisch bedingte Umstellung in den zentralvenösen Strukturen. Eine sogenannte "Kennlinie" (MÜLLER-LIMMROTH, 44) zeigt, individuell verschieden, die Grenze zur Systemübersteuerung an. Bei der in der Balneotherapie üblichen peripheren Reizdosierung können psychische Stimmungslagen verändert, vegetative Störungen korrigiert und muskuläre Spannungen vermindert werden.

2.1.2 Lokale Wirkung des Warmbades mit phytotherapeutischen Badezusätzen

Im Vordergrund der lokalen Wirkungen eines Kräuterbadezusatzes steht nach GILLERT (25) die Reizung der Haut. Die Wärme des Badewassers bedingt eine Dilatation der Hautgefäße und gemeinsam mit der durch Irritation hervorgerufenen Durchblutungssteigerung resultiert eine Permeabilitätserhöhung der Haut und der Hautgefäße für die Wirkstoffe des Badezusatzes (STÜTTGEN, 62).

Die lokale Wärmewirkung beschleunigt die im peripheren Stoffwechsel ablaufenden Reaktionen (PRATZEL, 51, 53). Vor allem der Kohlenhydratstoffwechsel wird durch wärmebedingte Stoffwechselleffekte nachhaltig beeinflusst.

DREXEL (12) spricht von einem gewissen Spüleffekt beim Bad, der einen allgemeinen Stoffwechselprozeß und eine Elimination von Substanzen aus der Haut zu bewirken vermag.

Mechanische und thermische Faktoren kommen nach DREXEL (11) bei hydrotherapeutischen Maßnahmen zur Wirkung.

Unter den mechanischen Faktoren spielt der hydrostatische Druck die entscheidende Rolle. Beim Eintauchen ins Bad kommt es zu einer Umfangabnahme des Körpers. Nach Angaben von KAISER (35) verringert sich der Bauchumfang im Vollbad um 2,5 - 6,5 cm. Diese Umfangsänderung ist interpersonell und geschlechtsspezifisch verschieden. Unter einer Blutvolumenverschiebung innerhalb des Niederdrucksystems in den thorakalen Bereich entsteht das sogenannte "Badeherz" mit röntgenkymographisch feststellbaren Prallfüllungssymptomen. Ebenso resultieren ein erheblicher Druckanstieg in der A. pulmonalis und in der Aorta. Bei jungen Menschen verändert sich unter hydrostatischer Druckeinwirkung die Pulswellengeschwindigkeit (Gefäßreaktion), während bei alten Menschen der Blutdruck und die Blutdruckamplitude ansteigen (Herzreaktion).

Der zweite Wirkungsmechanismus auf Herz und Kreislauf wird durch thermische Faktoren ausgelöst. In warmen und heißen Bädern kommt es zu einem Anstieg der Pulsfrequenz und des Schlagvolumens, der diastolische Blutdruck fällt aufgrund einer peripheren Widerstandsänderung des Kreislaufsystems. Ein in der Temperatur ansteigendes Teilbad erhöht die Durchblutung in der Peripherie. Diese durchblutungssteigernde Wirkung ist der von peroral oder parenteral gegebenen Medikamenten überlegen, soweit sie nicht intraarteriell appliziert werden (DREXEL, 11).

Das Eintauchen in das Bad und das Wiederauftauchen bewirken teils durch thermische und teils durch hydrostatische Effekte eindeutige Verschiebungen der Atemmittellage und der Atemtiefe (DIRNAGL, 8).

EMMANOUEL (16), DREXEL und DIRNAGL (13) und PRATZEL (52) führten Untersuchungen durch über die Imbibition, Lokalisation und Konzentration von Badeinhaltsstoffen in der Haut und konnten zeigen, daß es im Stratum corneum disjunctum der Epidermis zu einer Substanzanreicherung kommt. Nach der durch das Wasser hervorgerufenen Auflockerung der obersten Hornhautzellen bildet sich vor allem im oberen Corneumdrittel ein Depot von Wasser und gelösten Substanzen aus.

Nach GILLERT (25) lassen die Deposition von Wirkstoffen aus Badezusätzen einerseits und die Elution körpereigener Substanzen andererseits und die damit verbundene Umlagerung des gesamten Hautorgans auf lokale Stoffwechsel- und Hauttonusänderungen schließen.

PRATZEL (53) gelang der Nachweis von Wirkungen auf den Epidermis-Proteinstoffwechsel durch Elektrolyte (Magnesium) und Badezusätze (Badedas).

Nervale Informationen aus dem Hautbereich werden durch Stoffwechsel- und Milieuänderungen modifiziert und wirken so reflektorisch auf den Gesamtorganismus ein (DIRNAGL, 7).

Das Hautdepot ist neben den lokalen Einflüssen vor allem als Speicherkapazität für die Nachresorption von Bedeutung (DIRNAGL und DREXEL, 9).

2.1.3 Spezifische Wirkung des Kräuterbades

Neben der lokalen Wirkung und der peripheren Reizwirkung auf das Zentralnervensystem ist eine Resorption der einzelnen Badewirkstoffe durch die Haut in den Blut- und Lymphstrom des Körpers für die im einzelnen propagierten therapeutischen Erfolge entscheidend.

2.1.3.1 Parameter der perkutanen Resorption

Unter perkutaner Resorption versteht man die Aufnahme eines Stoffes in die Gefäße der Haut, nachdem die betreffende Substanz die gesamte Epidermis durchdrungen hat (STÜTTGEN, 62).

Im Nachfolgenden werden einige Einflußgrößen der perkutanen Resorption dargestellt.

Beschaffenheit und Zustand der Haut gelten als wichtige Parameter für die Resorption von Badezusätzen.

Eine permeierende Substanz kann transfollikulär, transglandulär und transepidermal in den Organismus gelangen. DIRNAGL und DREXEL (13) sowie KLEINSCHMIDT (36) fanden bei stark behaarten Versuchstieren im Vergleich zum Menschen größere Resorptionszahlen. Dies berechtigte zu der Annahme, daß die transfollikuläre Resorption dominieren könnte. Wie TREGGAR (zit. n. PRATZEL, 52) aufzeigte, lassen sich die Resorptionszahlen der einzelnen Spezies, die sich auf einen Quadratzentimeter Hautoberfläche beziehen, durch Hinzurechnen der Oberfläche der trichterförmigen Follikelvertiefungen erklären.

Der Permeationsvorgang läßt sich am besten mit einer Diasolyse, einem "Hindurchlösen" vergleichen (PRATZEL, 54). Das entscheidende Hindernis, welches ein Wirkstoff passieren soll, stellt das Stratum corneum dar. Seine Hornzellen besitzen hydrophile und hydrophobe Grenzflächeneigenschaften (HERRMANN, 32), bedingt teils durch feste Strukturteile oder diese umhüllende wasser- bzw. fettlösliche Verbindungen, mit hygroskopischen Komponenten, weshalb ein Wasserfilm die Hornzellen mehr oder weniger vollständig umgibt (PRATZEL, 52).

Perkutan applizierte Wirkstoffe werden über einen Träger (Puder, Wasser, Vaseline o.a.) in die Hornschicht eingebracht und im Hohlraumvolumen zwischen den locker gepackten, desquamationsfähigen Hornzellen des Stratum corneum disjunctum verteilt. Diese Zellen verlieren die Fähigkeit, sich mit Wasser zu benetzen, je mehr wasserlösliche hygroskopische Substanzen aus ihren Zwischenräumen herausgelöst werden. Wirkstoff und Vehikel können sich dann aufgrund der langen Diffusionsstrecken praktisch nur gasförmig über die Oberfläche der Hornzellen verteilen und ins tiefere Stratum corneum conjunctum diffundieren. Substanzen mit einem hohen Dampfdruck permeieren wesentlich leichter als gelöste Substanzen, die nur mit der flüssigen Phase vordringen können. Damit bietet sich eine Erklärung für die unterschiedlichen Haut-Resorptionszahlen.

Die Verteilung penetrierter Substanzen im Stratum corneum disjunctum analysierten EMMANOUEL (16), DIRNAGL (13) und PRATZEL (52) durch Stripping der Hornschicht mit 10 - 15 Abrissen. Einer relativ hohen Substanzanreicherung zwischen den Hornzellen des oberen Drittels des Disjunktum folgt eine rasche, mit der Eindringtiefe logarithmisch zunehmende Substanzverarmung in Richtung des Stratum corneum conjunctum. Dieser Membranverband festverankerter Hornzellen wirkt für den gesamten Resorptionsvorgang als limitierende Barriere. Die Permeation durch das Conjunktum erfolgt als Diasolyse, ein getrenntes Hindurchlösen von Träger und Wirkstoff entsprechend der Löslichkeit (PRATZEL, 54).

Trotz individuell differierender Depositionszahlen, bedingt durch unterschiedliche Hornschichtdicke, ist die Sättigungskonzentration interpersonell nahezu konstant. Unabhängig von einer Erhöhung der Wirkstoffkonzentration limitiert die Sättigungskonzentration in den jüngsten Hornzellschichten die Resorptionsmenge und die Resorptionsgeschwindigkeit (PRATZEL, 52). Sobald die maximale Membrankonzentration erreicht ist, läuft der diasolytische Vorgang optimal ab. Eine Dosierungssteigerung des Badezusatzes nach Erreichen der maximalen Sättigungskonzentration führt somit zu keiner wesentlichen Permeationssteigerung.

Bereits geringste Hautläsionen, etwa ein Nadelstich, führen zu einer Erhöhung der Resorptionszahlen um drei bis vier Zehnerpotenzen. Läsionen der Hornhautschichten liegen auch dann vor, wenn keratolytische Externa, wie Salicylsäure oder DMSO in hoher Konzentration, als Wirkstoffträger zur Anwendung kommen (PRATZEL, 54). Eine Vorbehandlung der Haut durch Entfetten führt ebenfalls zu einer Depositionssteigerung und damit zu einer anhaltenden Nachresorption (DIRNAGL und DREXEL, 13). Bei Dermatitis konnte LIVINGGOOD (42) nachweisen, daß von der befallenen Haut drei- bis fünfmal so große Mengen Hydrocortison aufgenommen werden können, wie von der gesunden Haut. Für Sulfat geben DREXEL und DIRNAGL (13) sogar eine Steigerung um das Hundertfache an. Eine verminderte Hautpermeabilität wurde bei Myxödem und Sklerodermie festgestellt (LIVINGGOOD, 42).

Weitere beeinflussende Faktoren auf die Hautresorption sind die chemischen Eigenschaften und die Konzentration der permeierenden Badeinhaltsstoffe.

Nach DREXEL und DIRNAGL (14) sind Substanzen wie die ätherischen Öle, die nicht ionogen sind und sowohl hydrophile als auch lipophile Eigenschaften besitzen, gut resorbierbar. Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen mosaikartige Fensterungen der Hornzellmembranen als Lokalisation von Lipoiden, die größer als die Zellporen sind und den Haupteintrittsweg für die Diasolyse bedeuten. Besteht neben der Fettlöslichkeit auch eine Was-

serlöslichkeit des Badeinhaltsstoffes, wird wegen der hydrophilen Eigenschaften der Membranproteine die Intensität der Diasolyse verstärkt (STÜTTGEN, 62).

Eine direkte Proportionalität der Permeationsabhängigkeit von der Wirkstoffkonzentration im therapeutischen Bereich besteht nach DIRNAGL und DREXEL (9). Diese wird nach oben durch die limitierende maximale Membrankonzentration an der Barriere des Konkutums begrenzt (PRATZEL, 52).

Die Temperatur des Badewassers kann ebenfalls als modifizierender Faktor auf die Hautresorption von Badeinhaltsstoffen betrachtet werden.

Innerhalb der üblichen Temperaturspanne des Badewassers sind Resorptionsänderungen von 20 - 30 % möglich (DIRNAGL und DREXEL, 13). Bei kalten Bädern (30 - 34° C) zeigt sich infolge einer peripheren Blut- und Lymphgefäßkontraktion eine Resorptionsverzögerung, bei warmen Bädern (über 36° C) erkennt man eine Resorptionsbeschleunigung aufgrund einer Gefäßdilatation (SCHLIEPHAKE, 60).

HILDEBRANDT (33) weist auf Spontanschwankungen der reaktiven Eigenschaften des menschlichen Organismus im biologischen Tagesrhythmus hin, zu denen auch Empfindlichkeiten und Reagibilität gegenüber thermischen Reizen gehören.

2.1.3.2 Die pharmakologische Bedeutung der perkutanen Wirkstoffpermeation

Quantitative Angaben der Permeationsmenge, "die sich mit den Maßstäben der chemischen Umsätze im Organismus und mit den pharmakodynamischen Wirkungsschwellen der betrachteten Stoffe vergleichen lassen", (DIRNAGL und DREXEL, 13), sind die wichtigste Voraussetzung für die Interpretation auf mögliche therapeutische Effekte resorbierter Wirkstoffe aus Badezusätzen über die lokale Wirkung hinaus.

In außerordentlich geringem Maße werden wasserlösliche Elektrolyte resorbiert. Bilanzmäßig sind sie (Ausnahme u.a. Jod) für den Gesamtorganismus nahezu bedeutungslos (PRATZEL, 53). Für Substanzen wie Natrium- und Chlorid-Ionen fanden DIRNAGL und DREXEL (9) wie auch EMMANOUEL (16) keine Anhaltspunkte für resorptive pharmakologische Effekte.

Untersuchungen von RÖMMELT (58) über die Resorption von Terpenen aus Badezusätzen ergaben, daß die Hautgängigkeit ätherischer Öle 100 mal größer ist als die des Wassers und etwa 10 000 mal größer als die der Natrium- und Chlorid-Ionen. RÖMMELT vergleicht die peroral zugeführten Wirkstoffmengen gängiger, sich im Handel befindlicher, terpenhaltiger Medikamente, die klinisch auf ihre Wirksamkeit, z.B. bei choleretischen Leiden, untersucht wurden, mit der während eines 20-minütigen Vollbades resorbierten Terpenmenge. Es zeigt sich, daß in etwa die gleiche Menge ätherischer Öle nach einem Vollbad in der Blutbahn nachgewiesen werden kann wie nach der peroralen Einnahme terpenhaltiger Pharmaka und daß somit auch durch ein Vollbad die für einen therapeutischen Effekt notwendigen Grenzkonzentrationen erreicht werden (RÖMMELT, 57).

2.2 Die ätherischen Öle

2.2.1 Definition des Begriffes ätherische Öle

Nahezu alle Pflanzen duften mehr oder weniger intensiv. Die Duftintensität und -qualität wechseln nicht nur von Art zu Art, sondern ebenso innerhalb der pflanzlichen Individuen von Organ zu Organ. Auch sind die Menge und chemische Zusammensetzung der pflanzlichen Aromen vom Alter der duftenden Pflanze oder ihrer Teile abhängig. In den meisten Fällen beruhen die pflanzlichen Düfte auf komplexen Gemischen von flüchtigen, durch unsere Geruchsnerven perzeptierbaren Einzelstoffen. Derartige Stoffgemische, welche sich im Prinzip durch Wasserdampfdestillation gewinnen lassen, werden ätherische Öle genannt.

Eine stoffwechselphysiologisch-anatomisch orientierte Definition des Begriffes ätherische Öle gibt HEGNAUER (31). Ätherische Öle sind wasserdampf-flüchtige, duftende, vorzüglich lipophile Exkrete, welche durch Drüsenhaare ausgeschieden oder in idioblastenartigen Strukturen (in casu "Ölkörper", Exkrethyphen, Ölzellen) oder Exkreträumen oder -gängen abgelagert werden.

Nach SCHILCHER (59) ergibt sich eine Definition der ätherischen Öle aus den biologischen Merkmalen:

"Ätherische Öle sind Stoffe oder Stoffgemische, die in Plastiden bzw. im Zytoplasma gebildet werden, sich in der Regel in besonderen Exkreträumen befinden, aromatisch und leicht wasserdampf-flüchtig sind".

2.2.2 Allgemeine pharmakologische Wirkung der ätherischen Öle

Ätherische Öle werden neben ihrer Verwendung in Parfümerie, Kosmetik und Lebensmittelchemie wegen ihrer physiologischen Wirkung auf den lebenden Organismus in der Pharmazie für verschiedene Zwecke eingesetzt. Mit Hilfe moderner analytischer Verfahren konnten über 100 verschiedene Komponenten in einem ätherischen Öl nachgewiesen werden (VAN STRATEN, 61), die vor allem den Terpenen, den Phenylpropanen sowie nicht-terpenoiden aliphatischen Verbindungen zuzuordnen sind.

Die pharmazeutische Anwendung der ätherischen Öle basiert auf der physiologischen Wirkung einzelner dieser Komponenten. Vielfach sind jedoch mehrere Komponenten an der Wirkung am menschlichen Organismus beteiligt, die sich dann z.T. synergistisch ergänzen (KUBECZKA, 39). Neben pharmakologischen Wirkungen sind es die Geruchs- und Geschmackseigenschaften einzelner ätherischer Öle, die für die Anwendung auf pharmazeutischem Gebiet maßgebend sind.

Die pharmakologische Wirkung der ätherischen Öle beruht nach WAGNER (63) auf einer aktiven Hyperämie und einer gesteigerten Leukozytose.

RING (55) spricht von einer möglichen Stimulierung der T-Lymphozyten durch ätherische Öle.

Die ätherischen Öle besitzen eine erhebliche bakterizide Wirkung (BRÜGGEMANN, 4). SEIDENBERGER (4) erstellte eine Liste, welche Bakterien auf ätherische Öle empfindlich sind.

Die antimykotische Wirkung beschreibt NOLTING (45) nach klinischen Erfahrungen mit ätherischen Ölen bei Fußpilzerkrankungen.

Auch lassen sich psoriatische Erkrankungen mit ätherischen Ölen günstig beeinflussen (NOLTING, 46).

KUSCHINSKY (40) schreibt den ätherischen Ölen einen schwachen spasmolytischen Effekt zu.

2.3 Das ätherische Rosmarinöl

2.3.1 Vorkommen von Rosmarin und seine therapeutische Anwendung in früheren Zeiten

Der frostempfindliche, immergrüne Rosmarinstrauch ist in den Macchien des Mittelmeergebietes beheimatet. Jahreszeit, Klima und Bodenbeschaffenheit scheinen auf die Qualität des Öles dieser Pflanze großen Einfluß zu haben.

Seit vielen Jahren wird Rosmarinus officialis eine heilende Wirkung zugesprochen.

Schon bei HIPPOKRATES (22) und PARACELsus fand die Rosmarinwurzel beim Menschen Anwendung.

LONICERUS (20) bevorzugte Kraut, Blätter und Wurzel des Rosmarinstrauches und schildert Rosmarin als leberreinigend, erweichend, diuretisch, emmenagog, verdauungsfördernd, blutreinigend, schweißtreibend, gegen Epilepsie, äußerlich gegen Krebs, Podagra, zur Uterusreinigung und Erhöhung der Fruchtbarkeit.

Bei MATTHIOLUS (43) gelten Kraut und Blätter des Rosmarins vorwiegend als Stärkungs- und Anregungsmittel, so z.B. bei Epilepsie, Schlafsucht, Lähmungen, Zittern, Unempfindlichkeit, außerdem bei lokaler Anwendung als wund- und geschwürreinigend, zahn- und gliederstärkend.

Nach WEINMANN (43) wird Rosmarin als nebenstärkendes Mittel angewandt, ebenso gegen Frauenleiden, Weißfluß, Sterilität, Amenorrhöe, Bleichsucht, Magenkrämpfe, Leber- und Milzverstopfung und Wassersucht. Auch Seh- und Gehörschwäche sollen günstig beeinflußt werden.

Gicht, Rheumatismus, Ohnmacht, Foetor oris und andere Indikationen mehr gibt OSIANDER (43) für Rosmarinus an.

Gute Erfolge mit Rosmarin hatte LECLERC (41) bei Erschöpfungszuständen als Folge schwerer fieberhafter Erkrankungen und bei atonischer Dyspepsie, ferner bei Erschöpfung durch geistige Überanstrengung.

WIZENMANN (64) bezeichnet Rosmarin als Hauptnervenmittel im Klimakterium.

2.3.2 Zusammensetzung des Rosmarinöls

Therapeutische Anwendung in unserer Zeit finden die Rosmarinblätter sowie das aus frischen Rosmarinblättern gewonnene ätherische Rosmarinöl, als dessen pharmakologisch wirksame Hauptbestandteile genannt werden (HOPPE, 34):

- d- und l- alpha- Pinen
- i- Camphen und andere Terpene
- ca. 10 - 18 % d- und l- Borneol
- 4 - 12 % d- und l- Campher
- 17 - 32 % Cineol
- 5 - 6 % Bornylacetat
- Sesquiterpene, Ester des Borneols, Terpeneol

Oleum Rosmarini erscheint in einzelnen nationalen Pharmakopoeen, wie der DDR, Portugals, Rumäniens, Österreichs, Frankreichs, der Schweiz und Ungarns (39).

2.3.3 Pharmakologische Wirkung des ätherischen Rosmarinöls

Der pharmakodynamische Effekt ist nach Applikationsart verschieden.

2.3.3.1 Therapeutische Dosis

Äußerlich wirkt Rosmarinöl stark hautreizend und hyperämisierend (27). In der Volksmedizin findet es für Umschläge bei schlecht heilenden Wunden und Ekzemen Anwendung (34), so auch zur Einreibung bei Muskel- und Gelenkrheumatismus, Gesichtsneuralgien, Neuritiden, Quetschungen und Verstauchungen (48).

Oral appliziert wirkt das ätherische Öl spasmolytisch, tonisierend - es werden u.a. Magen- und Darmdrüsen angeregt - und cholagog (2). Nach FRÖHNER (43) zeigt Rosmarinöl eine antiparasitäre Wirkung, eine bakterizide Wirkung besteht nach MADAUS (43) gegen *Bacterium Coli*.

Innerlich wird Rosmarin nur noch in bescheidenem Maße verordnet, z.B. als Rosmarin-Kneipp, einem Extrakt von *Folia Rosmarini* in Südwein. Als Indikationen werden Altersherz, periphere Durchblutungsstörungen und Rekonvaleszenz angegeben (2). Das Fertigpräparat Cor-Insuffin enthält Rosmarin neben zahlreichen Digitaloiden und anderen Drogen. Indikationen sind hier Myokardschaden, Coronarinsuffizienz, vegetative Dystonie, Altersherz (2).

In der Homöopathie erfreut sich Rosmarinöl großer Beliebtheit. Als Bestandteil von *Aristolochia-Pentarkan* wird es bei Hypomenorrhöe und Zyklusstörungen verabreicht (49). Nach MADAUS (43) finden Rosmarinblätter-Extrakte Anwendung als Emmenagogum, als Diuretikum, bei Sehschwäche, bei Aszites, bei nervösen Herzbeschwerden, als Spülmittel bei Fluor albus sowie als *Oleum nervicum*. Eine starke Diurese sei auch in homöopathischer Verdünnung D 3, in Mengen von 1 ccm subcutan bei kardialen und renalem Hydrops möglich.

Im Tierexperiment gelang es MADAUS (43) mit einem Rosmarinauszug bei infantilen Mäusen und Ratten durch subcutane Injektionen einen Östrus auszulösen. Er bemerkte eine abnormale Gewichtszunahme, bei täglich acht Tage lang 0,7 ccm Rosmarinextrakt subcutan. Durch Verfütterung war keine vorzeitige Brunst und

keine Beeinflussung von trächtigen Mäusen in der Austragung zu beobachten. Diese einem Follikelhormon ähnliche Wirkung dürfte auf eine Hyperämisierung der Beckenorgane zurückzuführen sein (20).

2.3.3.2 Toxische Dosis

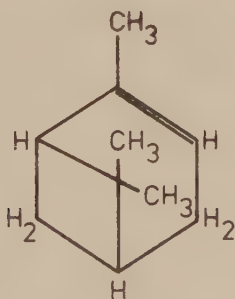
Höhere Dosen Rosmarinextrakte, wie sie u.a. zum Abort verwandt werden, rufen Epilepsie hervor (37). LESIEUR (41) bezeichnet das ätherische Öl als ein krampferzeugendes Mittel, welches konvulsive Krämpfe mit Kopfschütteln, Kontrakturen und Zittern bewirkt. Eine toxische Dosis Rosmarinöl führt nach GESSNER (23) zu tiefem Koma, zu tonisch-klonischen Krämpfen, erst Abschwächung und dann Steigerung der Patellarsehnenreflexe, Abschwächung der Pupillenreflexe, außerdem zu Erbrechen, gastroenterischen Symptomen, Uterusblutungen, Leukozytose, Albuminurie, in massiver Überdosierung unter Lungenödem zum Tode.

Im Tierversuch rufen bereits 10 Tropfen Rosmarinöl (ca. 0,5 ml), oral verabreicht, Vergiftungserscheinungen hervor. Bei höheren Dosen kommt es zu epileptiformen Krämpfen und Verlust der Reflexe, ferner zu Bradykardie und Hypotonie, der Tod erfolgt durch zentrale Atemlähmung. Bei chronischer Vergiftung am Tier findet man degenerative Veränderungen an den parenchymatösen Organen, wie Leber- und Nierenverfettung (23).

2.3.4 Struktur, Pharmakologie und therapeutische Anwendung der Terpene α -Pinen, β -Pinen, Camphen, Limonen, Campher und Borneol als Wirkstoffe des Rosmarinöls

Die Pinene sind die wichtigsten Vertreter der natürlichen Terpenkohlenwasserstoffe. Meist liegen sie als Gemische wechselnder Zusammensetzung von α - und β -Pinen vor.

α -Pinen $C_{10}H_{16}$



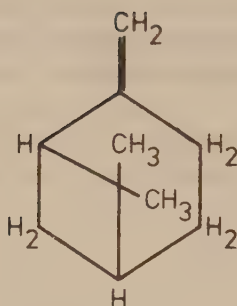
α -Pinen ist in der Natur außerordentlich weit verbreitet und kommt sowohl inaktiv als auch in den beiden optisch aktiven d- und l- Formen vor.

α -Pinen ist eine farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit mit charakteristischem Geruch, die bei längerem Stehen an der Luft unter Autoxidation Sauerstoff aufnimmt und teilweise verharzt.

Das Molekulargewicht des α -Pinen beträgt 136,23.

Der Schmelzpunkt liegt bei $-62,25^{\circ} \text{C}$, der Siedepunkt bei 156°C .

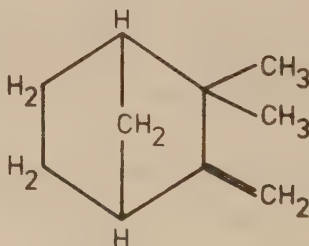
β -Pinen $C_{10}H_{16}$



β -Pinen hat ein Molekulargewicht von ebenfalls 136,23.
Sein Siedepunkt liegt bei $164 - 166^{\circ} \text{C}$.

Das Hauptanwendungsgebiet der Pinene liegt in der Herstellung von synthetischem Campher, Borneol, α -Terpinol usw. Ferner werden α - und β -Pinen für die Zusammensetzung von künstlichen ätherischen Ölen, in großem Umfang als Lösungsmittel (allgemein pinenreiche Fraktionen) und als Geruchsverbesserer für viele technische Produkte, wie Desinfektionsmittel, Insektizide, Badesalze usw. verwendet (GILDEMEISTER und HOFFMANN, 24).

Camphen $C_{10}H_{16}$

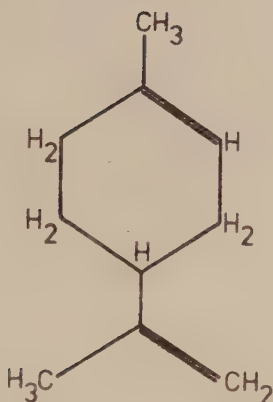


Camphen ist eine weiße, krümelig-kristallinische, schwach campherartig riechende Masse. Camphen neigt zur Sublimation, ist aber gegen Luft und Licht bedeutend beständiger als die übrigen Terpene.

Das Molekulargewicht beträgt 136,23.

Der Schmelzpunkt ist mit 50°C , der Siedepunkt mit 159°C angegeben.

Limonen $C_{10}H_{16}$



d,l - Form : Dipenten

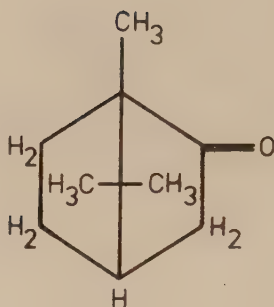
Limonen ist das nach α -Pinen am weitesten verbreitete Terpen. Es findet sich in den ätherischen Ölen außer in den beiden optisch aktiven d- und l- Formen auch in der racematischen Form, die als Dipenten bezeichnet wird.

Der sorgfältigst gereinigte Monoterpenkohlenwasserstoff ist ein farbloses Öl mit angenehm citronenartigem Geruch.

Limonen hat ein Molekulargewicht von ebenfalls 136,23.

Sein Siedepunkt liegt bei $176^{\circ}C$.

Campher $C_{10}H_{16}O$

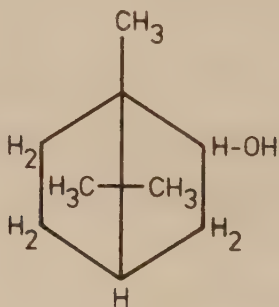


Campher hat ein Molekulargewicht von 153,23. In Wasser ist es kaum, in Alkohol, Äther und Aceton gut löslich.

Das spezifische Gewicht des Campher beträgt 0,98 - 0,996.

Der Schmelzpunkt liegt bei 177,5° C, der Siedepunkt bei 209° C.

Borneol $C_{10}H_{18}O$



Borneol ist mit einem Molekulargewicht von 154,24 in Wasser sehr schwer, in Aceton, Alkohol und Äther leicht löslich.

Sein spezifisches Gewicht ist 0,997,

sein Schmelzpunkt liegt bei 212° C.

Campher und Borneol wirken äußerlich als Rubefaciens und Hyperämikum. Sie sind in Kombinationspräparaten wie z.B. Dolorsan-Balsam enthalten (u.a. 0,62 g Campher in 100 g) mit Indikationen wie rheumatische Affektionen, hyperämisierende Behandlung von Gelenk-, Muskel- und Nervenschmerzen, bei Bronchialkatarrh und zu Massagezwecken. Transpulmin enthält u.a. neben Borneol ebenfalls Campher (50 mg in 2 ml) bei Indikation zur Behandlung und Prophylaxe katarrhalischer und entzündlicher Bronchialerkrankungen (50).

Rosmarin-Campher ist ein Anregungsmittel für Kreislauf und Nerven. Er greift in die zentralnervöse Regulation der Blutgefäße im Sinne einer Tonuserhöhung und somit einer Blutdrucksteigerung ein. Eine Verbesserung der Spannungszustände der peripheren Nerven wirkt Erschöpfungszuständen entgegen (50).

Oral verabreicht wirkt Campher als Analeptikum. Vergiftungserscheinungen äußern sich in Spannungs- und Schwindelgefühl, irrationalen Verhalten, Muskelstarre, Zuckungen der Gesichtsmuskulatur und generalisierten Krämpfen. Die minimale letale Dosis beträgt 1 g (38).

Nach Untersuchungen von ASAHIM und ISKIDATE (5) wird Campher in überwiegender Menge über das flüchtige und daher schwer nachweisbare Camperol entgiftet und dann zum Teil als Glukuronsäureester im Harn ausgeschieden.

2.4 Nachweismethoden perkutan resorbierter ätherischer Öle

2.4.1 Nachweismethode aufgrund eines pharmakologischen oder toxischen Effektes

Wirkstoffe, die spezifische biologische und pharmakologische Eigenschaften besitzen, lassen sich nach perkutaner Resorption aufgrund bestimmter pharmakologisch wirksamer oder toxischer Reaktionen im Organismus indirekt nachweisen.

2.4.2 Die Differenzmethode

Mit der Differenzmethode läßt sich der Konzentrationsunterschied eines Wirkstoffes im Badewasser vor und nach erfolgtem Bade ermitteln (28). Diese Konzentrationsdifferenz ist äußerst klein und folglich von großer analytischer Ungenauigkeit (DIRNAGL und DREXEL, 9). Auch ist es technisch schwer möglich, eine vollkommene Durchmischung von Wasser und eines Badezusatzes von geringerer Wasserlöslichkeit zu erreichen, sodaß die Analyse der einzelnen Badewasserproben zu keinen exakten Ergebnissen führen kann. Nach DREXEL und DIRNAGL (13) erlaubt diese Differenzmethode grundsätzlich keine Unterscheidung zwischen dem Anteil eines Wirkstoffes, der auf dem Weg der perkutanen Resorption in den Organismus gelangt und dem Anteil, der in bestimmten Hautschichten gespeichert wird.

2.4.3 Die Isotopenmethode

Die Anwendung von Isotopen ist heute eine der wichtigsten Methoden zum Nachweis der perkutanen Resorption. Sie zeichnet sich durch eine außergewöhnlich hohe Nachweisempfindlichkeit und Spezifität aus. Radioaktiv markierte Substanzen sind bereits in einer Größenordnung von 10^{-13} bis 10^{-19} g nachweisbar (PRATZEL, 54).

Im Tierversuch bietet sich die Isotopenmethode als einfachste und genaueste Methode an. Durch Organveraschung, Blut- und Urinuntersuchungen können gezielte Aktivitätsmessungen durchgeführt werden.

Beim Menschen ist die Isotopenmethode aufgrund der Strahlenbelastung sehr eingeschränkt. Neben Aktivitätsmessungen von Blut- und Urinproben lassen sich lediglich lokale Bestimmungen, z.B. in der Haut, vornehmen. Die Markierung mit z.B. C^{14} -Atomen erlaubt immer nur die Verfolgung einer Substanz. Ihr Vorteil besteht darin, daß die Summe von Metaboliten und auch die Ausscheidung schnell erfaßt werden können.

EMMANOUEL (16) konnte mit Hilfe der Isotopenmethode Aufschluß über die genaue Tiefenverteilung von imbibierten Badeinhaltsstoffen geben, indem er durch Messung der Radioaktivität die Konzentration verschiedener Substanzen in jeder durch Abriß gewonnenen Hornhautschicht bestimmte.

DIRNAGL und DREXEL (15) wandten die Isotopenmethode zur Darstellung der zeitlichen Aktivitätsabnahme eines imbibierten Hautabschnittes an und konnten so die Größenordnung und den chronologischen Ablauf der Nachresorption nachweisen.

Neben der Abrißmethode bietet sich die Ausstanzung von Hautstücken an, die dann chemisch-radiologisch aufgearbeitet oder in der histologischen Autoradiographie ausgewertet werden (DIRNAGL und DREXEL, 9, 14).

2.4.4 Die Infrarot-Spektroskopie

Eine Möglichkeit zur Beurteilung von ätherischen Ölen bietet die Infrarot-Spektroskopie (17, 1), die insbesondere bei Ölen mit komplexer Zusammensetzung Informationen über einzelne Bestandteile zu liefern vermag. Nachteilig sind die Schwierigkeiten bei der Interpretation der erhaltenen Spektren, die zu deuten eine eingehende Beschäftigung mit der Methode und längere Erfahrung zur Voraussetzung hat.

2.4.5 Die UV-Spektroskopie

Die UV-Spektroskopie kommt bei der Analyse ätherischer Öle nur in beschränktem Maße zur Anwendung, da sie keine gleichmäßigen Informationen über die einzelnen Ölkomponenten und ihre Qualität zu liefern vermag. Für den Nachweis von Furanocumarinen in verschiedenen Agrumenölen, die bekanntlich die Ursache von Photodermatosen nach äußerlicher Anwendung entsprechender Öle sind (47), ist die UV-Spektroskopie jedoch gut geeignet. Das Vorkommen dieser Verbindung läßt sich anhand charakteristischer Absorptionen auf einfache Weise ermitteln (10).

2.4.6 Die ^{13}C -NMR-Spektroskopie

In der Analytik von ätherischen Ölen kann die ^{13}C -NMR-Spektroskopie zur Strukturaufklärung und -bestätigung von chemischen Individuen, die aus einem ätherischen Öl isoliert wurden, eingesetzt werden (FORMACEK und KUBECZKA, 21). Es ist möglich, von Substanzmengen unter 1 Milligramm gut auswertbare Spektren zu erhalten. Der Vorteil der ^{13}C -Kernresonanz-Spektroskopie liegt darin, daß alle C-Atome eines organischen Moleküls direkt gemessen werden können und Kopplungen zwischen den C-Atomen wegen der geringen Häufigkeit des ^{13}C -Isotops prak-

tisch fehlen. Daraus resultieren einfache Spektren, die durch Breitband-Protonenentkopplung auf die Signale der einzelnen C-Atome reduziert werden können (3, 30). Aufgrund der Lage der einzelnen Signale ist bei der Kenntnis der verschiedenen Spektren eine Zuordnung zu den betreffenden Komponenten eines ätherischen Öls möglich.

Die Methode der ^{13}C -NMR-Spektroskopie scheint auch zur qualitativen und sogar quantitativen Analyse ganzer ätherischer Öle, d.h. komplizierter Gemische chemischer Individuen ohne vorherige Trennung geeignet. Dies wird durch die hohe Auflösung der einzelnen Signale möglich, die eine Bandenüberlagerung nur selten in Erscheinung treten läßt. Die ^{13}C -NMR-Spektroskopie besitzt in der Analyse von Gemischen eine ungleich hohe Spezifität. Eine exakte Quantifizierung ist jedoch nur näherungsweise möglich (FORMACEK und KUBECZKA, 21).

Wegen der Aufwendigkeit der Meßanordnung und ^{13}C -Markierung von ätherischen Ölen wird dieses Untersuchungsverfahren allerdings auf größere Forschungseinrichtungen beschränkt bleiben.

2.4.7 Die Gas-Flüssig-Chromatographie

Die Gaschromatographie, ein physikalisch-chemisches Trenn- und Analyseverfahren für Vielstoffgemische, erreicht annähernd die gleiche Nachweisempfindlichkeit wie die Isotopenmethode. Ihre Nachweisgrenze liegt im Nanogrammbereich (10^{-9} g). Es können geringste perkutan resorbierte Mengen im Blut erfaßt werden. Untersuchungen von SEHER (zit. n. SWADZBA, 58) zeigen, daß die quantitative GLC-Analyse (GLC = Gas-Liquid-Chromatographie) nach Ausschalten der systematischen Fehler nur noch mit einem konzentrationsabhängigen statistischen Fehler belastet ist. Ein Nachteil dieser Methode besteht darin, daß metabolisierte und auch intrakorporal gespeicherte nicht metabolisierte Substanzen wesentlich schwieriger erfaßt werden können.

Quantitative Untersuchungen der perkutanen Resorption von Terpenen als Bestandteile ätherischer Öle während eines 30-minütigen Vollbades führten RÖMMELT und Mitarbeiter (56) durch. Nach mehreren Anreicherungs-schritten wurde die perkutan resorbierte Terpenmenge im Vollblut mit der GLC-Analyse bestimmt. Ein indirekter Nachweis der Resorption gelang RÖMMELT, indem er die Wiederausscheidung inkorporierter Terpene in der Ausatemluft verfolgte. Die in einem Poropakröhrchen angereicherten Monoterpene wurden gas-chromatographisch getrennt und mit Hilfe eines Flammenionisationsdetektors quantitativ erfaßt.

Diese Methode wird in modifizierter Form in der vorliegenden Arbeit angewandt.

3. MATERIAL UND METHODIK

3.1 Auswahl der Probanden und Blutentnahmen

Unsere Versuchspersonen waren 25 - 30 Jahre alt und anamnestisch gesund. Kein Proband litt an einer dermatologischen Erkrankung, welche die Resorptionsverhältnisse hätte wesentlich beeinflussen können.

Um eine möglichst genaue Bestimmung des Konzentrationsmaximums der Terpene im Blut durchführen zu können, wurden vier Blutentnahmen zu unterschiedlichen Zeiten vorgenommen. Wir erachteten vier Blutentnahmen pro Badeversuch für unsere Versuchspersonen als zumutbar. Das Blut wurde jeweils aus den Venen der Armbeugen entnommen.

Perkutan resorbierte Terpene werden nach pulmonalem Gasaustausch teilweise abgeatmet. Ihre Konzentration in der Ausatemluft ist der intravasalen Blutkonzentration direkt proportional (58).

3.2 Angaben über den Badezusatz Kneipp-Rosmarin-Ölbäd

Laut Angabe der Herstellerfirma (Kneipp-Heilmittel-Werk Würzburg) enthält das in den Versuchen verwandte Rosmarin-Ölbäd:

Rosmarinöl	40 g
Zusammensetzung:	
d - alpha - Pinen	
l - alpha - Pinen	
i - Camphen	
d- und l- Borneol (ca. 15 %)	
d- und l- Campher (ca. 4-5 %)	
Cineol, Limonen	
Emulgator Tween 20	50 g
Farbstoffe und Wasser	ad 100 g

"Die reinen, hocharomatischen ätherischen Öle geben den Bädern ihre wohltuende, gesundheitsfördernde Wirkung. Sie können den Kreislauf anregen und den ganzen Körper beleben."

(cf. Angaben über mögliche Wirkungsmechanismen im Literaturteil Seite 13 ff.).

Nach unserer eigenen Analyse sind in 100 ml Kneipp-Rosmarin-Ölbad einzelne Terpene in folgenden Konzentrationen enthalten:

α -Pinen	9,8 g
β -Pinen	6,6 g
Champhen	1,3 g
Limonen	14,4 g

3.3 Badeversuche zur Mengenbestimmung der perkutan resorbierten Terpene

3.3.1 Versuchsanordnung

Die Badewanne im Versuchsbad weist ein Innenvolumen von 860 Litern auf. Über einen Thermostaten wird der Wanneneinlauf reguliert. Eine Mantelfüllung, deren Wasser ständig beheizt und umgewälzt wird, gewährleistet eine weitgehend konstante Temperatur des Badewassers.

- 38°
Thermostat für Wannenfüllung
- 38°
Thermostat für Mantelfüllung

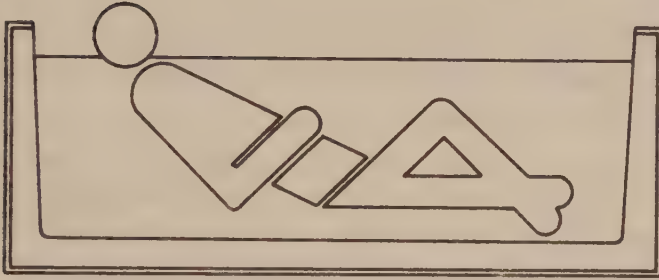


Abb 1 Badewanne mit Mantelfüllung, die beheizt und umgewälzt wird

3.3.2 Versuchsablauf

Badewanne und Wannenmantel werden mit ca. 38° C warmem Wasser gefüllt. Bei jedem Versuch ist die Höhe des Wasserspiegels zu messen, um das Wasservolumen bestimmen zu können.

Dem Badewasser werden 100 ml Kneipp-Rosmarin-Ölbad zugesetzt und vermischt.

Die Versuchsperson liegt entspannt und möglichst bis zum Hals im Wasser. Mit einer Stoppuhr wird die Badezeit zwischen 10 und 60 Minuten genau festgelegt. Nach Badeende begibt sich der Proband in einen anderen Raum.

Die erste Blutprobe wird 20 Minuten nach Badeende, frühestens 45 Minuten nach Badebeginn entnommen, wobei 1 ml 3,8 %iger Natriumcitratlösung 5 ml Venenblut zugegeben werden. Diese 6 ml Citratblut sind gut durchmischt im Kühlschrank aufzubewahren. Weitere Blutproben werden in 15- bis 20-minütigem Abstand durchgeführt.

Die Armbeuge, der jeweils Blut entnommen wird, soll mit Aqua dest. gereinigt sein. Dadurch soll das Hineinschieben von terpenhaltigen Hautmikrozyklindern mit der Kanüle in die Blutprobe verhindert werden.

Während eines Badeversuches wird die Raumluft über der Badewanne in Kopfhöhe des Probanden auf ihren Terpengehalt untersucht. Dabei wird Raumluft durch ein Adsorptionsröhrchen 10 Minuten lang angesaugt. Der Durchsatz, der abhängig von der Pumpenleistung, dem Querschnitt des Glasröhrchens und der Packungsdichte des darin enthaltenen Adsorptionsmaterials ist, wird mit Hilfe eines Blasen Zählers mehrfach bestimmt. So kann die innerhalb der Untersuchungszeit durchgesetzte Luftmenge ermittelt werden.

3.4 Methodik der gaschromatographischen Auswertung

Unter Gaschromatographie versteht man diejenige Methode, mit deren Hilfe man verdampfbare Stoffgemische durch Adsorption oder Absorption der einzelnen Komponenten zwischen zwei nicht mischbaren Phasen trennen kann. Eine der beiden Phasen ist stationär, die andere beweglich (mobil) und durchströmt die stationäre Phase. Als stationäre Phase dient bei der GAS-FEST-Chromatographie (GSC) oder ADSORPTIONS-GAS-Chromatographie ein Adsorbens, dagegen bei der GAS-FLÜSSIG-Chromatographie (GLC) oder VERTEILUNGS-Chromatographie eine hochsiedende Flüssigkeit, die sich auf der Oberfläche eines gleich-

körnigen, porösen und chemisch inaktiven Trägers befindet. Die mobile Phase ist bei der GAS-FEST-Chromatographie und der GAS-FLÜSSIG-Chromatographie in jedem Falle gasförmig.

Für die Trennung vieler organischer Substanzen - auch der ätherischen Öle - wird fast ausschließlich die GAS-FLÜSSIG-Chromatographie eingesetzt. Das Trennprinzip der GLC beruht auf der unterschiedlichen Löslichkeit von Dämpfen in sogenannten Trennflüssigkeiten und den Unterschieden im Dampfdruck der zu trennenden Substanzen über der Trennflüssigkeit.

Aufgrund der großen Nachweisempfindlichkeit und Trennleistung können mit Hilfe der Gaschromatographie Konzentrationen verschiedener nebeneinander vorliegender Spurenstoffe nachgewiesen werden, die weit unterhalb einer möglichen therapeutischen Schwellenkonzentration liegen, wenn geeignete Anreicherungsverfahren zur Verfügung stehen.

3.4.1 Die quantitative Bestimmung von α -Pinen, Camphen, β -Pinen und Limonen im Vollblut

6 ml Citratblut (5 + 1) werden in einen 100 ml Glaskolben gegeben. Über einen Waschflaschenaufsatz mit Teflonmanschette werden mithilfe einer Membranpumpe ca. 50 - 60 ml/min über Aktivkohle nachgereinigter Stickstoff neunzig Minuten bei 60° C durch den Kolben und anschließend durch ein Adsorptionsrohr gesaugt. Das Citratblut wird während der gesamten Zeit mithilfe eines Magnetrührers umgewälzt. Der Stickstoffstrom wird am Pumpenausgang mit einem Blasenähler eingestellt.

Das Adsorptionsrohr besteht aus einem etwa 110 mm langen Glasrohr, dessen Außendurchmesser 2,5 mm und dessen Innendurchmesser ca. 1,3 bis 1,5 mm beträgt. Auf eine Länge von 60 bis 70 mm ist das Adsorptionsrohr mit 35 - 40 mg Poropak Q 100 - 120 mesh der Fa. Waters Assoc., Inc., Framingham, Mas., USA gefüllt.

Für die gaschromatographischen Untersuchungen benutzten wir das Fraktometer F 900 der Fa. Perkin Elmer.

Folgende Arbeitsbedingungen wurden für die quantitative Bestimmung der Terpenkohlenwasserstoffe gewählt:

- Trennsäule 3,6 m 5 % UCON auf Chromosorb G
 100 - 120 mesh
- Ofentemperatur: 110° C
- Injektionstemp.: 250° C
- Trägergas: 27 ml N₂/min

(Meßanordnung siehe Abbildung 2)

Die Eichung und Bestimmung der Retentionszeit wurde mit einer Eichlösung durchgeführt (ein Gramm Monoterpen pro 100 Milliliter Lösungsmittel). Je nach Alterung der Trennsäule ergab sich für den Terpenkohlenwasserstoff eine Retentionszeit zwischen 7 und 10 Minuten.

Die Nachweisgrenze bei diesem Verfahren zur Bestimmung der Konzentration der Terpene α -Pinen, Camphen, β -Pinen und Limonen im Vollblut wurde in Vorversuchen zu zwei Nanogramm pro Milliliter Blut ermittelt.

Es konnten daher zwei bis zehn Nanogramm Monoterpen pro Milliliter Vollblut ohne Schwierigkeiten quantitativ erfaßt werden.

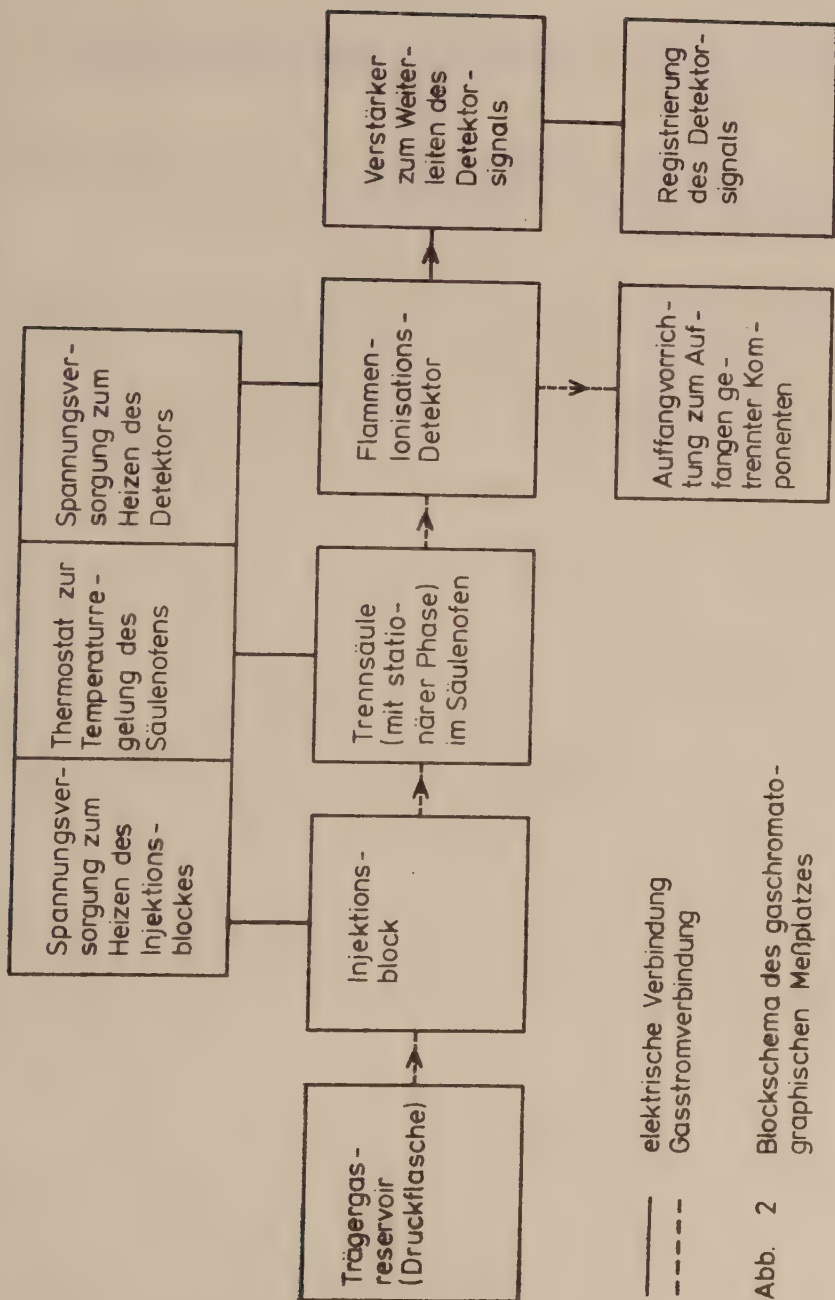


Abb. 2 Blockschema des gaschromatographischen Meßplatzes

3.4.2 Quantitative Auswertung der gaschromatographischen Analyse

Die quantitative Auswertung erfolgte mit Hilfe einer Eichsubstanz. Je ein Gramm α -Pinen, Camphen, β -Pinen und Limonen wurden in 100 ml Aceton gelöst.

Aus dem Mittelwert von jeweils drei Bestimmungen, bei denen ein μ l dieser Eichsubstanz chromatographiert wurde, bestimmte man die Peakhöhe für diese vier Monoterpene.

Die in der Gesamtblutmenge einer Versuchsperson wiedergefundene Menge an Terpenkohlenwasserstoffen ergab sich dann aus der Gleichung:

$$\frac{A \times B \times C}{D \times E} = \text{g Monoterpen}$$

A = Peakhöhe $\times$ Geräteempfindlichkeit der Probe

B = 10×10^{-6} g (Terpenmenge der Eichsubstanz)

C = 6 000 ml (angenommene Gesamtmenge des Blutes einer Versuchsperson)

D = Peakhöhe $\times$ Geräteempfindlichkeit der Eichsubstanz

E = ml abgenommene Blutmenge

4. DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE

4.1 Tabellarische Zusammenstellung der Konzentrationswerte von α -Pinen, Camphen, β -Pinen und Limonen im Blut nach unterschiedlichen Badezeiten

In den Tabellen I, II und III sind die gaschromatographisch ermittelten Konzentrationen von α -Pinen, Camphen, β -Pinen und Limonen zusammengestellt, die zu bestimmten Zeitpunkten nach Ende des Bades in einem Milliliter Blut enthalten waren. Die Abnahmen des Venenblutes erfolgten in dem Zeitraum, in dem die Elimination gegenüber der Resorption der einzelnen Terpene überwog.

Tabelle I gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Badeversuche 1 - 4 der Versuchsperson A. Die Badezeiten betrugen 10, 30, 40 und 60 Minuten. Die ersten Blutproben erfolgten 10 - 35 Minuten nach Badeende.

Tabelle II zeigt die Ergebnisse der Badeversuche 5 - 8 der Versuchsperson B. Die Badezeiten wurden ebenfalls mit 10, 30, 40 und 60 Minuten festgesetzt. Die ersten Blutproben wurden 5 - 35 Minuten nach Badeende entnommen.

In Tabelle III sind die ermittelten intravenösen Konzentrationen der Versuchsperson C während der Badeversuche 9 - 11 dargestellt. Die Badezeiten wurden hier mit 10, 35 und 60 Minuten gewählt. Die ersten Blutentnahmen erfolgten 20 - 35 Minuten nach Badeende.

VERSUCH 1		BADEZEIT 10 min		
Blutprobe nach min	45	60	75	90
α -Pinen	44.7	43.0	36.1	32.5
Camphen	10.5	8.8	6.5	5.6
β -Pinen	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Limonen	105.7	90.0	90.3	60.3

VERSUCH 2		BADEZEIT 30 min		
Blutprobe nach min	50	82	105	125
α -Pinen	104.0	92.8	89.0	90.2
Camphen	35.0	24.8	23.0	22.0
β -Pinen	10.0	8.1	6.5	6.0
Limonen	330.3	240.9	190.5	155.3

VERSUCH 3		BADEZEIT 40 min		
Blutprobe nach min	50	80	95	110
α -Pinen	130.5	121.0	110.7	99.0
Camphen	44.4	37.4	28.0	25.0
β -Pinen	12.9	7.0	7.3	5.7
Limonen	410.1	300.9	280.2	210.5

VERSUCH 4		BADEZEIT 60 min		
Blutprobe nach min	90	110	130	150
α -Pinen	200.3	185.6	174.7	160.0
Camphen	52.8	45.0	36.2	29.7
β -Pinen	13.0	8.5	8.0	6.0
Limonen	380.0	290.9	240.3	210.5

Tabelle I: Terpenkonzentrationen im Blut (ng/ml)
Versuchsperson A, Versuche 1 - 4

n.a. = nicht auswertbar

VERSUCH 5 BADEZEIT 10 min				
Blutprobe nach min	45	65	85	105
α -Pinen	38.7	35.0	27.9	25.7
Camphen	14.0	9.3	8.4	6.9
β -Pinen	4.0	2.5	2.3	2.0
Limonen	99.7	82.0	82.1	74.0

VERSUCH 6 BADEZEIT 30 min				
Blutprobe nach min	60	75	90	105
α -Pinen	130.4	115.1	110.0	97.4
Camphen	35.2	34.6	26.0	28.3
β -Pinen	14.2	9.8	8.0	8.2
Limonen	300.1	221.9	190.3	189.4

VERSUCH 7 BADEZEIT 40 min				
Blutprobe nach min	45	65	85	105
α -Pinen	140.2	135.8	133.5	n.a.
Camphen	40.0	41.1	35.6	25.5
β -Pinen	11.0	10.0	9.2	n.a.
Limonen	405.5	340.2	320.7	n.a.

VERSUCH 8 BADEZEIT 60 min				
Blutprobe nach min	80	100	120	140
α -Pinen	180.3	157.0	130.1	120.0
Camphen	62.3	49.0	39.4	35.6
β -Pinen	12.0	9.5	8.3	8.0
Limonen	430.0	320.2	270.1	210.8

Tabelle II: Terpenkonzentrationen im Blut (ng/ml)
Versuchsperson B, Versuche 5 - 8

n.a. = nicht auswertbar

VERSUCH 9		BADEZEIT 10 min		
Blutprobe nach min	45	65	85	105
α -Pinen	41.7	39.5	32.0	29.2
Camphen	11.3	11.3	7.6	7.2
β -Pinen	3.1	2.8	2.5	1.4
Limonen	120.0	78.3	69.9	60.2

VERSUCH 10		BADEZEIT 35 min		
Blutprobe nach min	60	80	100	120
α -Pinen	109.0	100.1	102.3	95.7
Camphen	40.2	27.6	26.3	23.7
β -Pinen	12.1	7.5	7.4	6.2
Limonen	270.8	240.3	180.0	150.2

VERSUCH 11		BADEZEIT 60 min		
Blutprobe nach min	80	97	110	128
α -Pinen	190.9	180.3	174.0	150.4
Camphen	60.4	47.1	44.5	40.3
β -Pinen	14.2	10.5	8.0	7.8
Limonen	510.2	390.7	350.5	220.3

Tabelle III: Terpenkonzentrationen im Blut (ng/ml)
Versuchsperson C, Versuche 9 - 11

4.2 Halblogarithmische Darstellung der Konzentrations-Zeit-Kurve von α -Pinen, Camphen, β -Pinen und Limonen im Blut nach unterschiedlichen Badezeiten

Die Resorption von α -Pinen, Camphen, β -Pinen und Limonen wurde bereits in früheren Versuchen über die Ausatemluft nach einem 20-minütigen Vollbad bestimmt (58). Aus den Meßpunkten der einzelnen Versuche konnte für jede Versuchsperson eine Konzentrations-Zeit-Kurve erstellt werden, die für das pharmakokinetische Verhalten der Monoterpene im Organismus der Versuchspersonen typisch ist. Die resorbierten Terpenmengen ergaben für jede Versuchsperson folgenden Kurvenverlauf während eines festgelegten Untersuchungszeitraumes:

Die ersten Wirkstoffanteile wurden zehn Minuten nach Badebeginn festgestellt. Die Konzentrationskurve stieg kontinuierlich bis zu einem Maximum, das etwa 30 Minuten nach Badebeginn erreicht wurde. Die Kurve fiel dann exponentiell ab und näherte sich asymptotisch der x-Achse.

Die Abbildungen 3 - 18 stellen die Kurvenverläufe der gaschromatographisch ermittelten Konzentrationen von α -Pinen, Camphen, β -Pinen und Limonen in einem halblogarithmischen Raster dar. Der exponentielle Abfall der Konzentrations-Zeit-Kurve, der sich aus der Elimination der Terpenkohlenwasserstoffe ergibt, bildet in der halblogarithmischen Darstellung im Idealfall eine Gerade (Elimination 1. Ordnung). Aus dem linearen Abfall kann u.a. die Eliminationshalbwertszeit abgelesen werden. Diese hat als biologische Stoffwechsel-Standardgröße bei dem gleichen Pharmakon und der gleichen Person unter den gleichen Bedingungen stets den gleichen Wert (GLADTKE und VON HATTINGBERG, 26). Da im Organismus der Versuchsperson neben dem Prozeß der Evasion die Nachresorption der Monoterpene aus dem Hautdepot stattfindet, die dem exponentiellen Konzentrationsabfall leicht entgegenwirkt, verläuft der Kurvenabfall nur annähernd in einer Geraden.

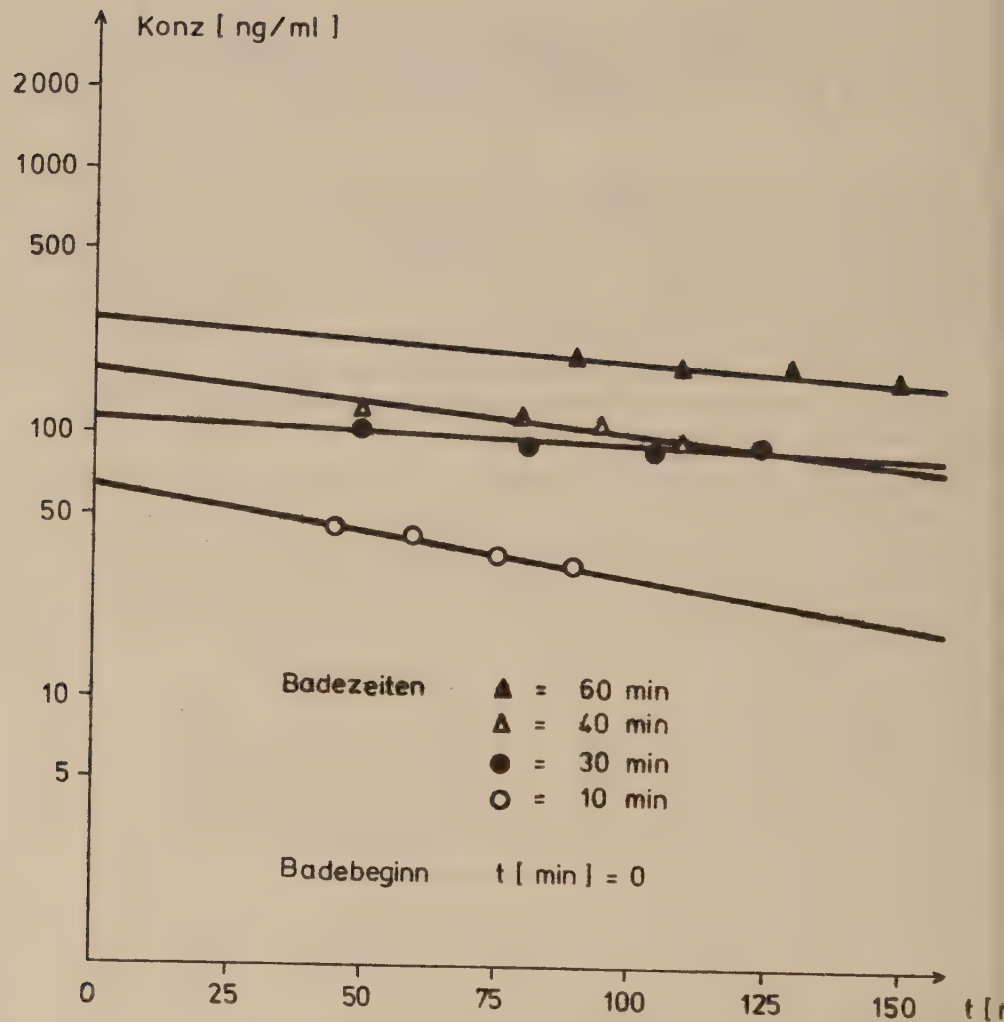


Abb 3 Halblogarithmische Darstellung der Konzentrations - Zeit - Kurven des α -Pinens im Blut in Abhängigkeit von der Badedauer Versuchsperson A

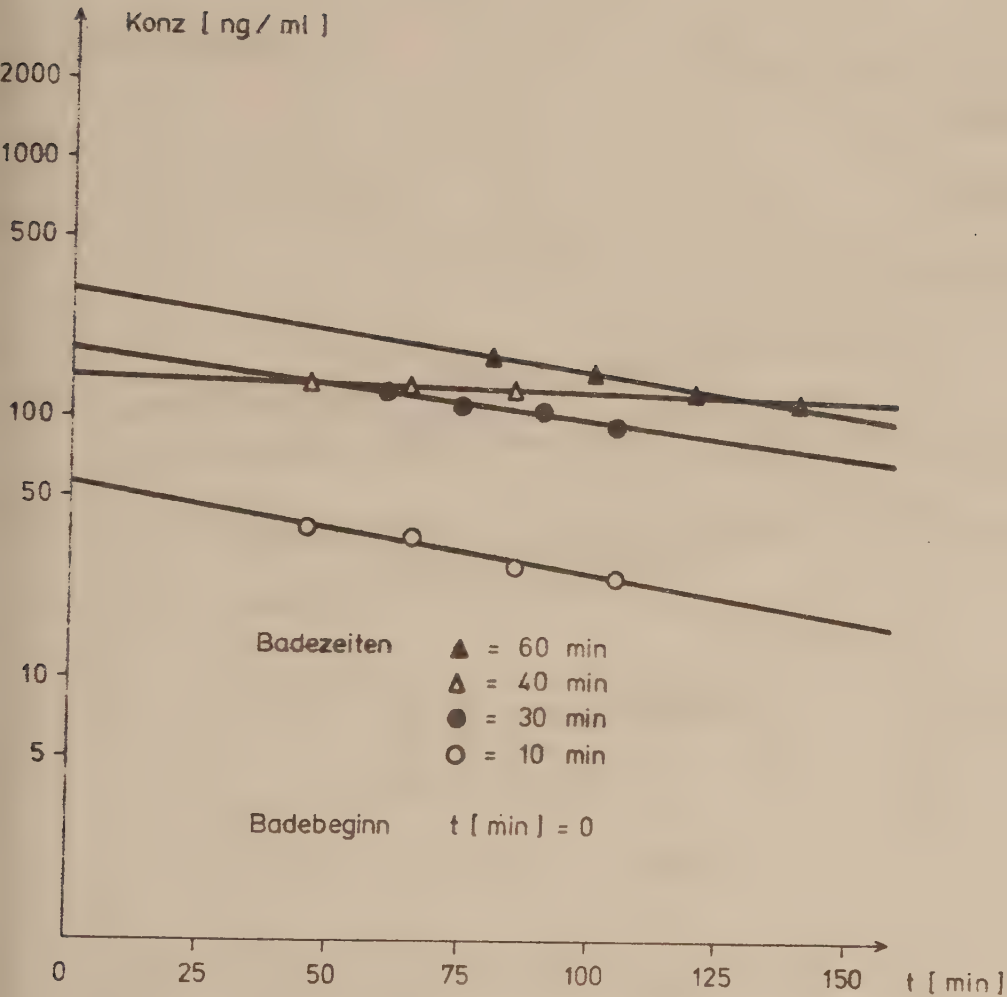


Abb 4 Halblogarithmische Darstellung der Konzentrations -
Zeit - Kurven des α -Pinens im Blut in
Abhängigkeit von der Badedauer
Versuchsperson B

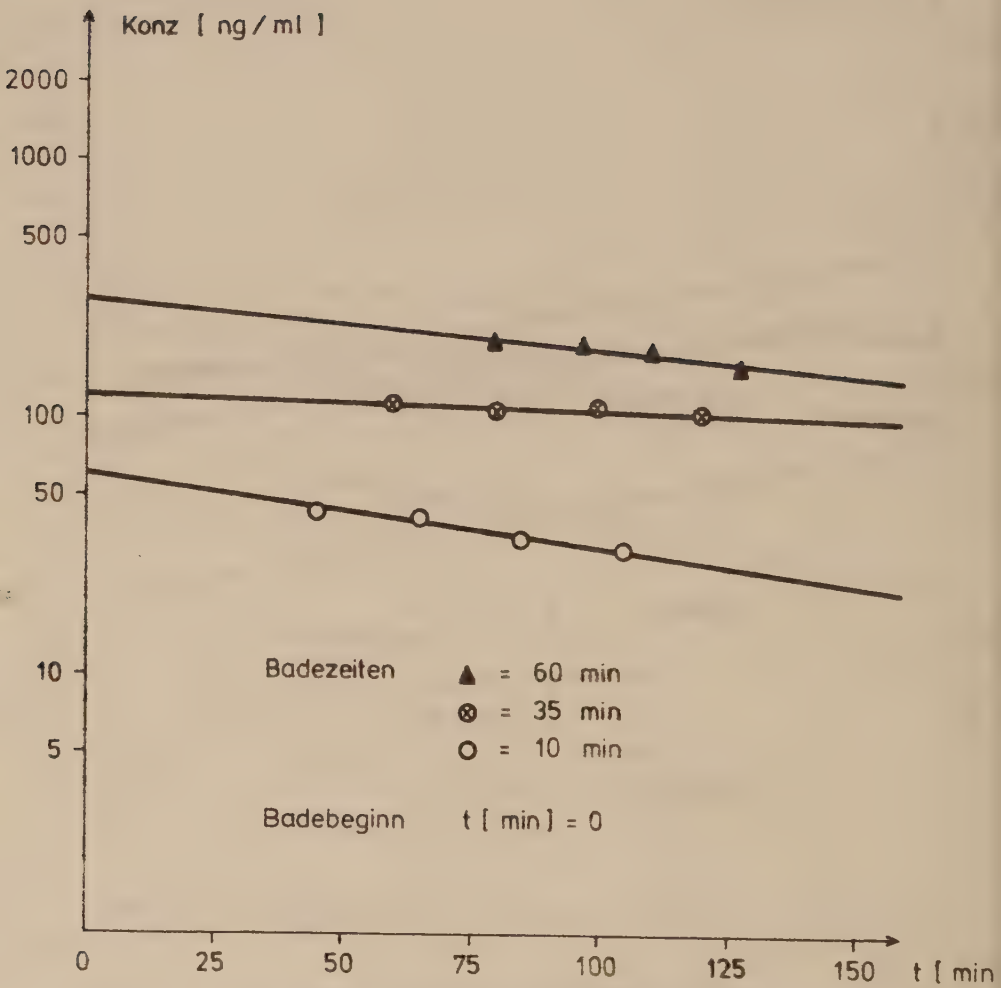


Abb 5 Halblogarithmische Darstellung der Konzentrations-
Zeit-Kurven des α -Pinens im Blut in
Abhängigkeit von der Badedauer
Versuchsperson C

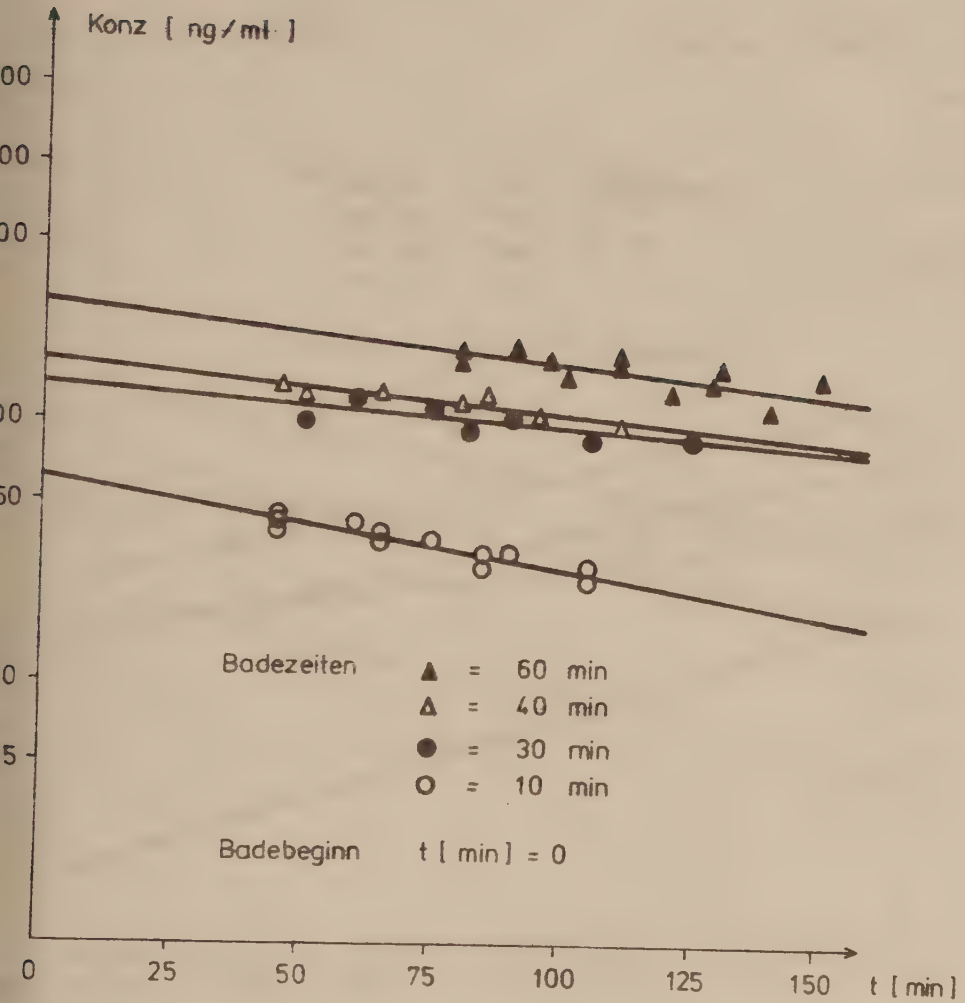


Abb 6 Halblogarithmische Darstellung der Konzentrations - Zeit - Kurven des α -Pinens im Blut in Abhängigkeit von der Badedauer Versuchspersonen A , B und C (Mittelwerte)

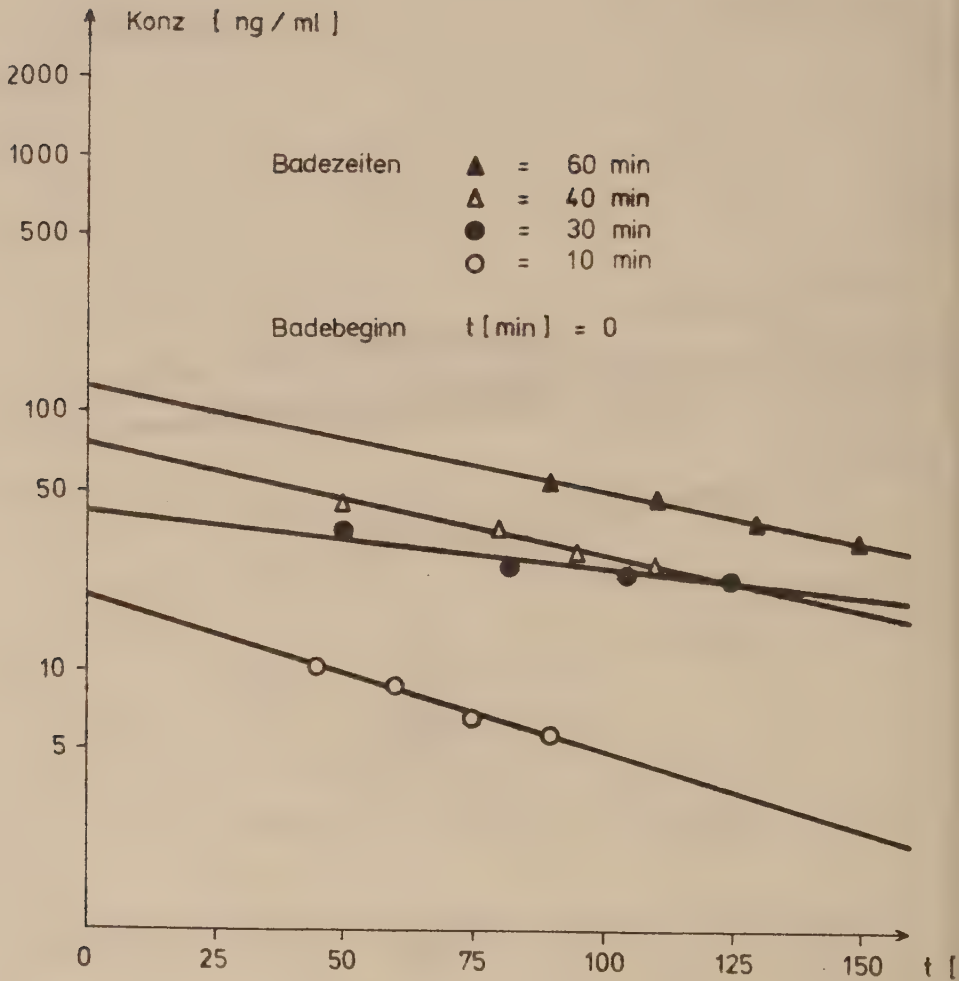


Abb 7 Halblogarithmische Darstellung der Konzentrations - Zeit - Kurven des Camphens im Blut in Abhängigkeit von der Badedauer Versuchsperson A

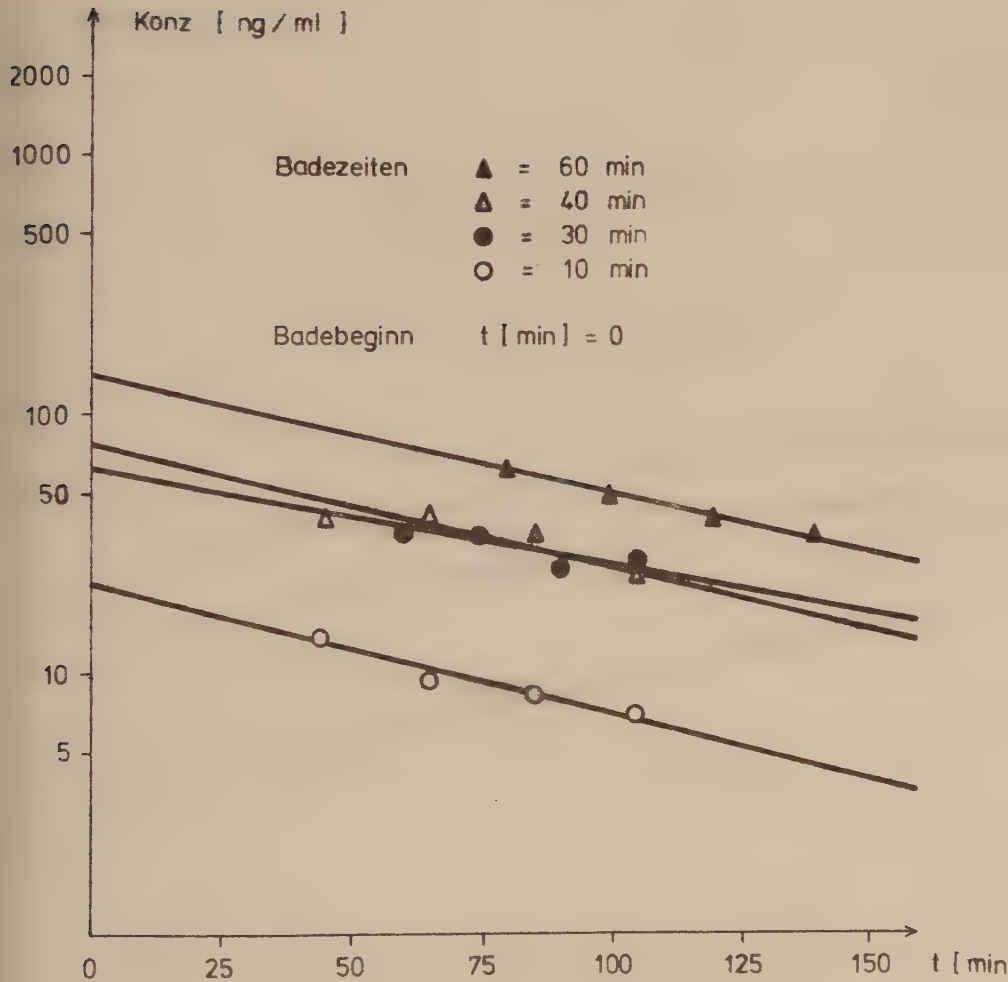


Abb 8 Halblogarithmische Darstellung der Konzentrations-Zeit-Kurven des Camphens im Blut in Abhängigkeit von der Badedauer Versuchsperson B

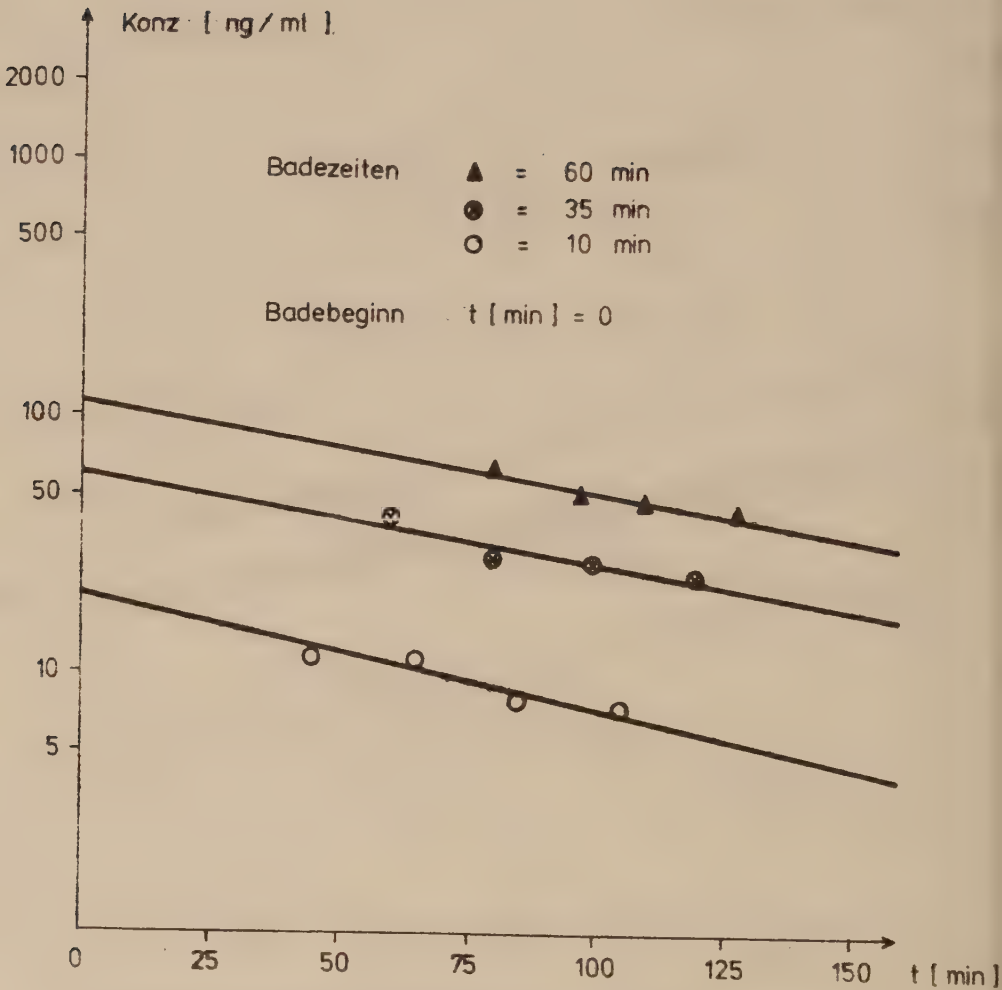


Abb 9 Halblogarithmische Darstellung der Konzentrations-Zeit-Kurven des Camphens im Blut in Abhängigkeit von der Badedauer Versuchsperson C

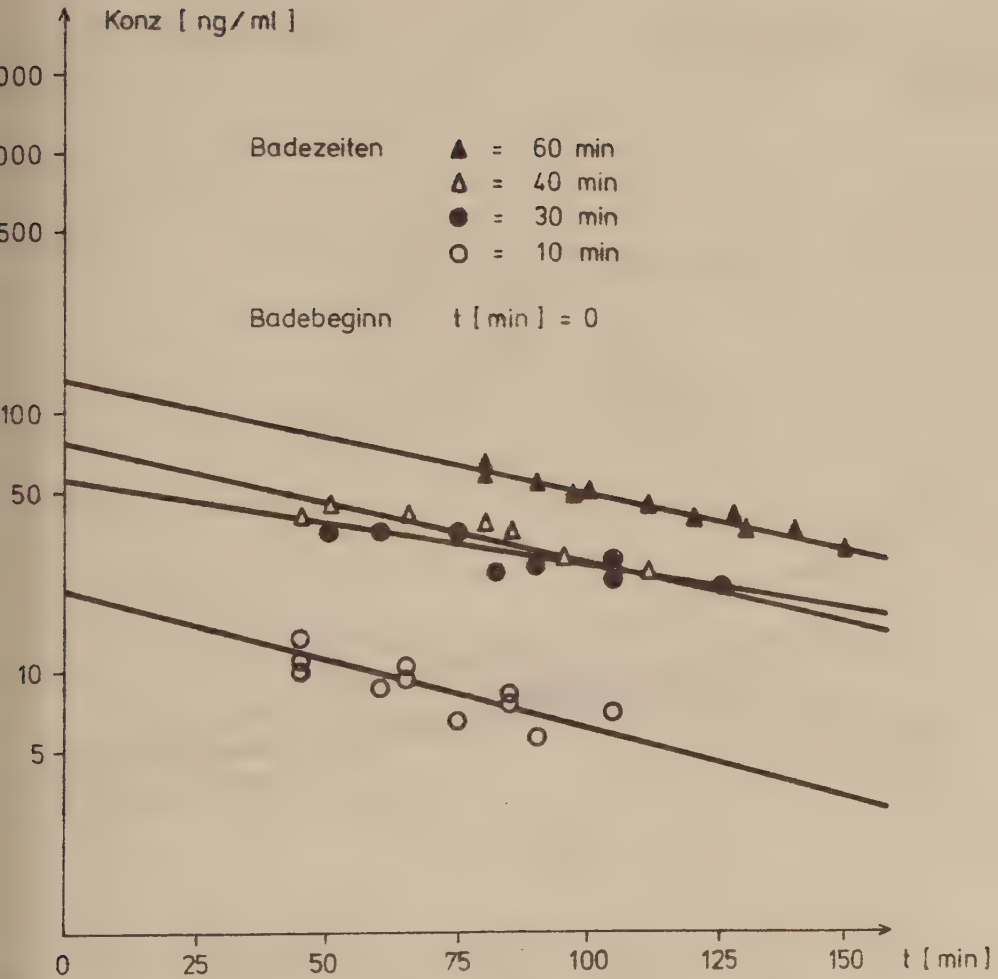


Abb 10 Halblogarithmische Darstellung der Konzentrations-Zeit-Kurven des Camphens im Blut in Abhängigkeit von der Badedauer Versuchspersonen A , B und C (Mittelwerte)

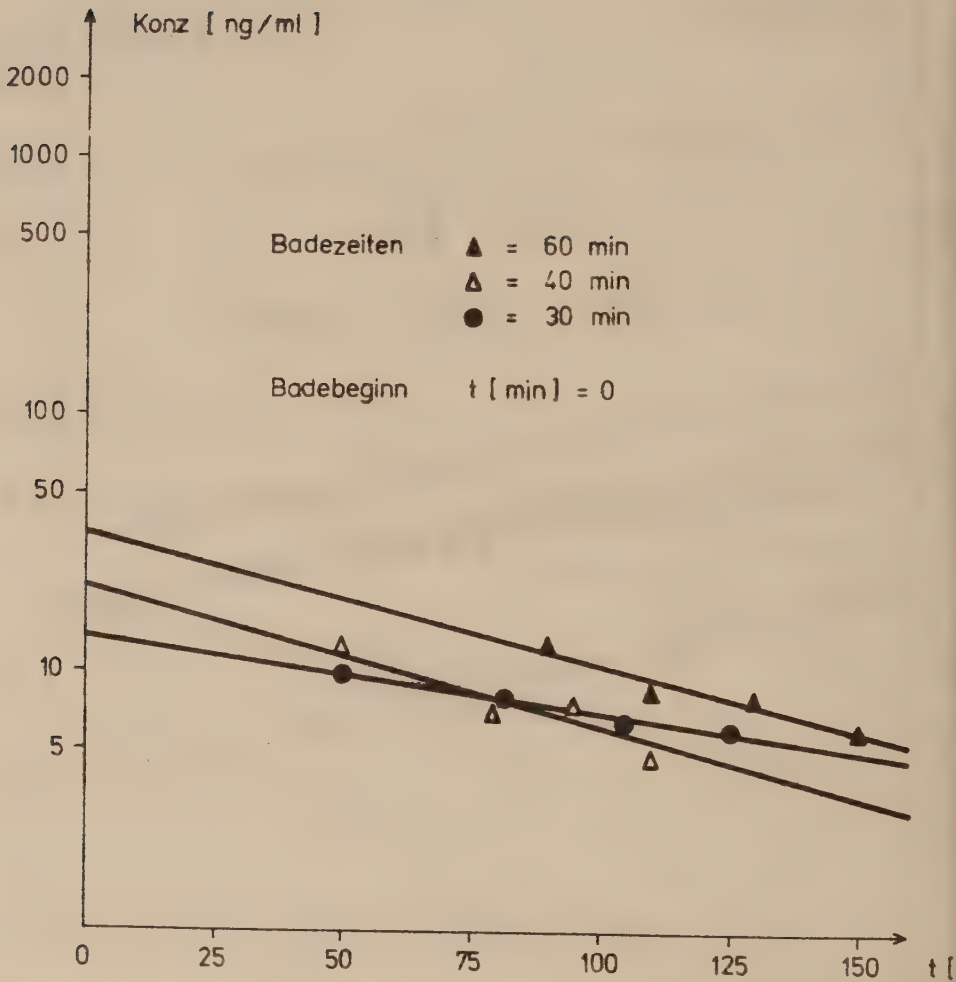


Abb 11 Halblogarithmische Darstellung der Konzentrations -
 Zeit - Kurven des β -Pinens im Blut in
 Abhängigkeit von der Badedauer
 Versuchsperson A

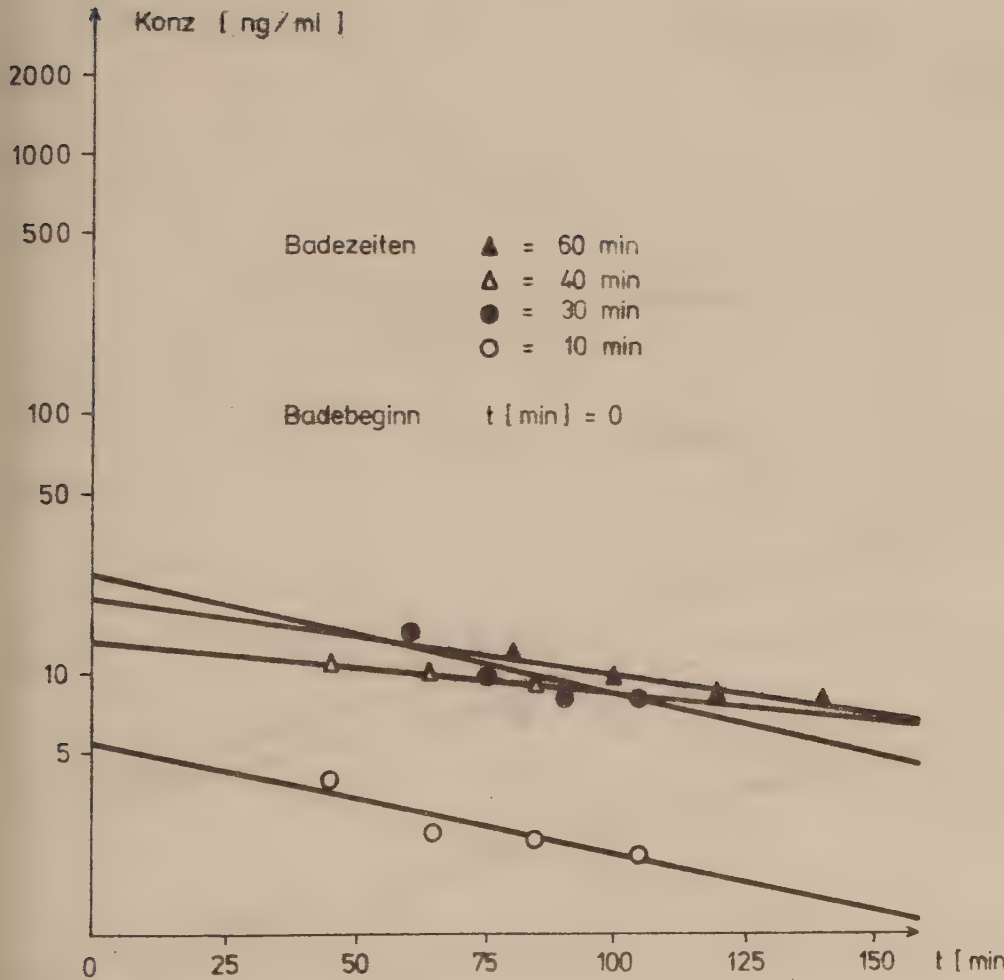


Abb 12 Halblogarithmische Darstellung der Konzentrations-Zeit-Kurven des β -Pinens im Blut in Abhängigkeit von der Badedauer Versuchsperson B

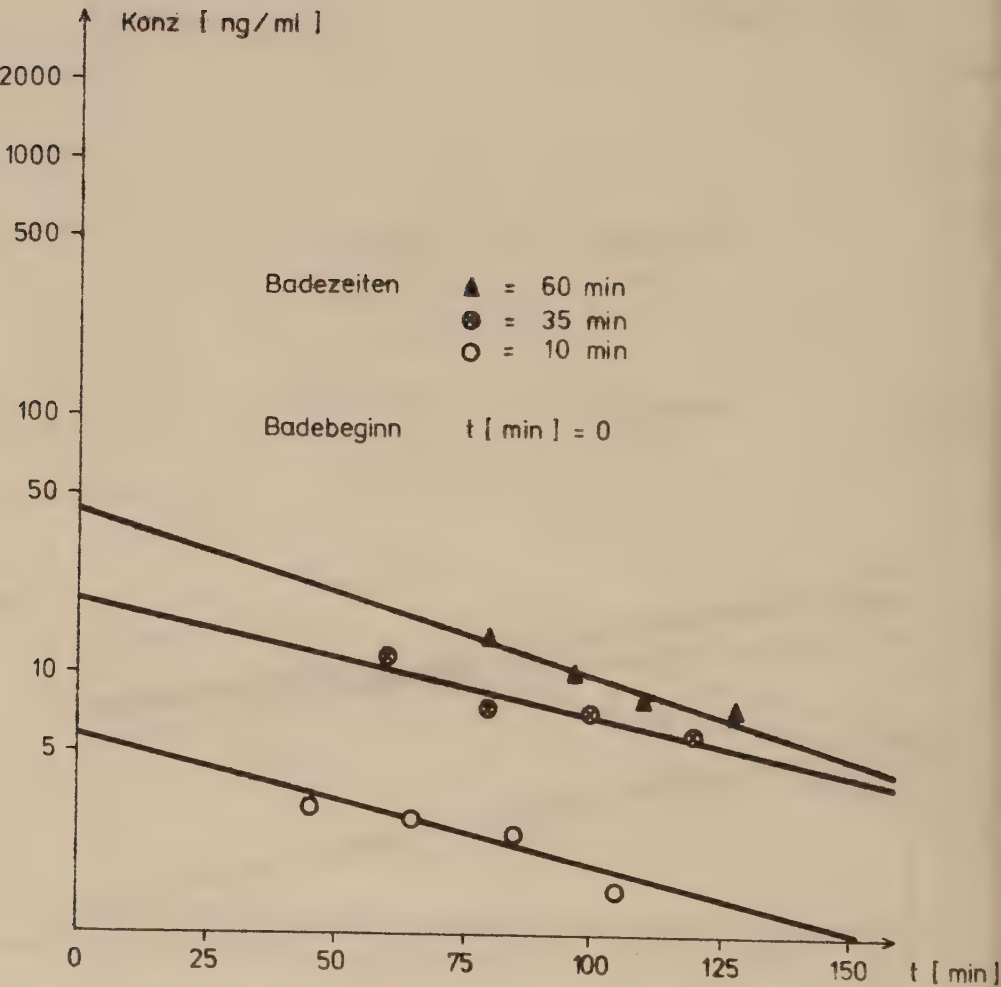


Abb 13

Halblogarithmische Darstellung der Konzentrations-Zeit-Kurven des β -Pinens im Blut in Abhängigkeit von der Badedauer Versuchsperson C

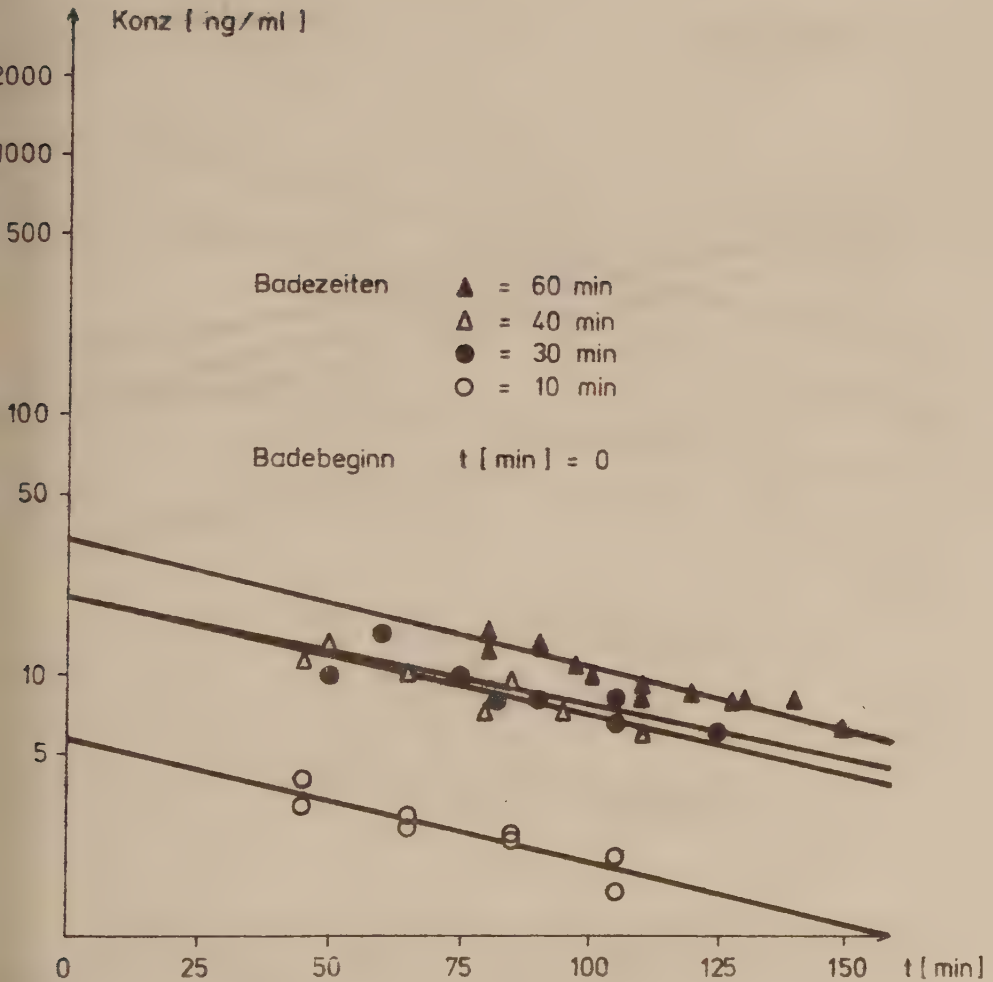


Abb 14 Halblogarithmische Darstellung der Konzentrations-Zeit-Kurven des β -Pinens im Blut in Abhängigkeit von der Badedauer Versuchspersonen A, B und C (Mittelwerte)

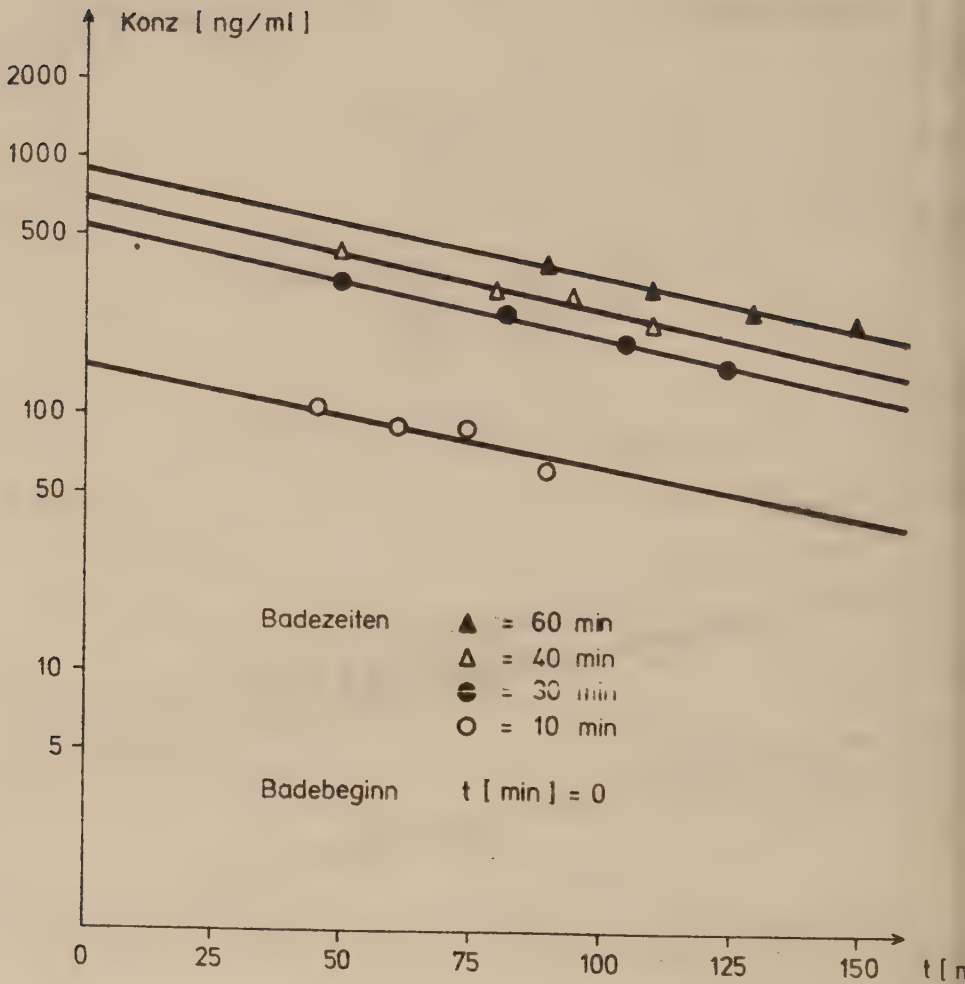


Abb 15

Halblogarithmische Darstellung der Konzentrations -
Zeit - Kurven des Limonens im Blut in
Abhängigkeit von der Badedauer
Versuchsperson A

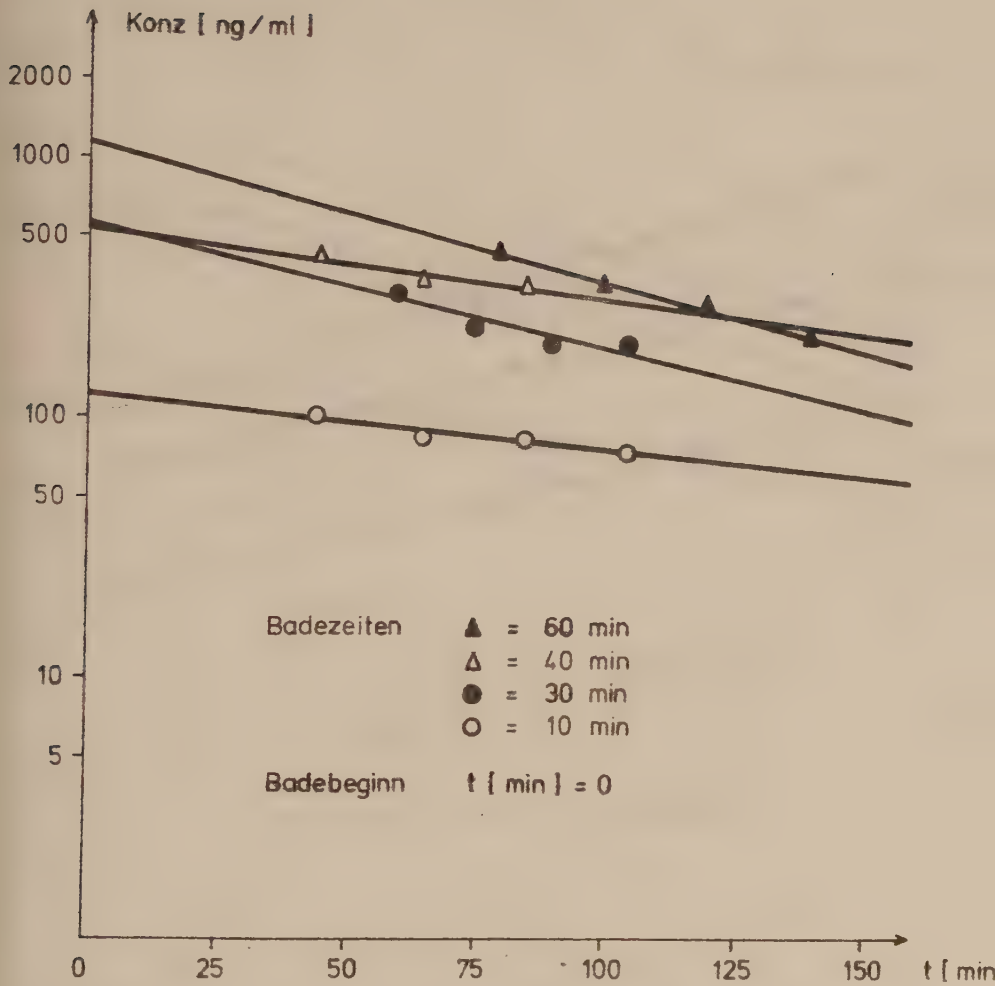


Abb 16 Halblogarithmische Darstellung der Konzentrations-
 Zeit-Kurven des Limonens im Blut in
 Abhängigkeit von der Badedauer
 Versuchsperson B

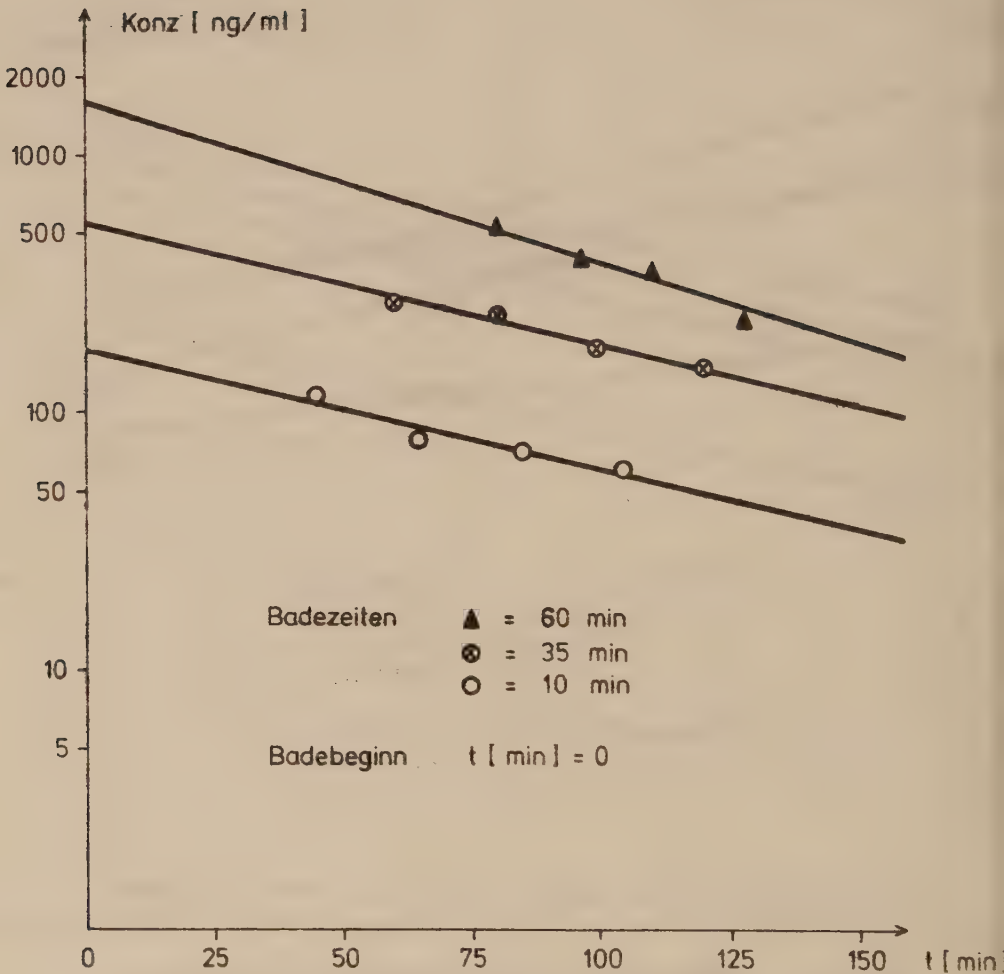


Abb 17

Halblogarithmische Darstellung der Konzentrations-
Zeit-Kurven des Limonens im Blut in
Abhängigkeit von der Badedauer
Versuchsperson C

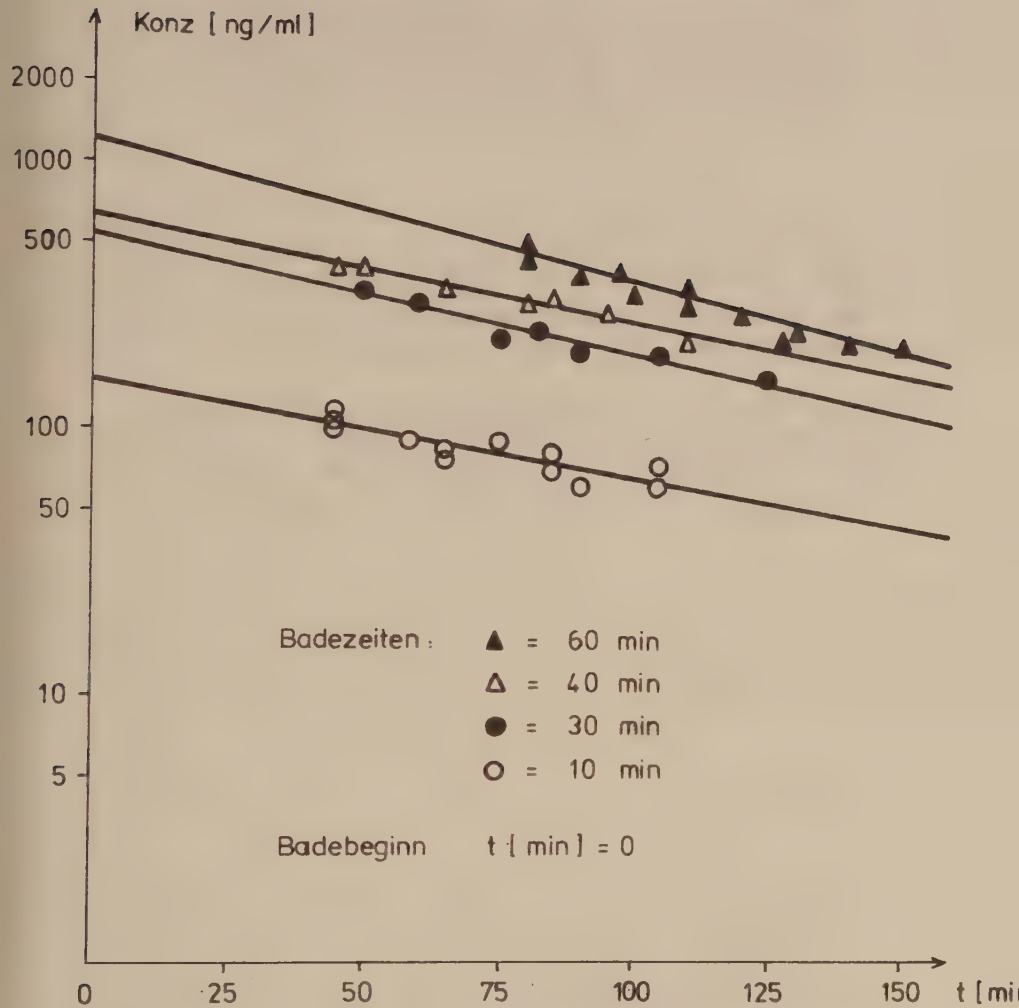


Abb. 18

Halblogarithmische Darstellung der Konzentrations-Zeit-Kurven des Limonens im Blut in Abhängigkeit von der Badedauer
Versuchspersonen A, B und C (Mittelwerte)

4.3 Bestimmung der fiktiven Konzentrationsmaxima von α -Pinen, Camphen, β -Pinen und Limonen im Blut nach unterschiedlichen Badezeiten mithilfe der halb-logarithmischen Darstellung der Konzentrations-Zeit-Kurven

Die fiktiven Konzentrationsmaxima der resorbierten Terpenkohlenwasserstoffe in Abhängigkeit von der Badezeit lassen sich durch Verlängern des exponentiellen Abfalls der Konzentrations-Zeit-Kurven in halblogarithmischer Darstellung bis zum Schnittpunkt mit der y-Achse ermitteln.

In den Tabellen IV, V, VI und VII sind die fiktiven Konzentrationsmaxima von α -Pinen, Camphen, β -Pinen und Limonen nach unterschiedlichen Badezeiten dargestellt, die sich aus den Kurvenverläufen in den Abbildungen 3 - 18 ergeben haben.

Badezeit in min	fiktive Konzentrationsmaxima (ng Terpen/ml Blut)			
	VP A	VP B	VP C	Mittelwerte A - C
10	65	58	60	60
30	120	185		140
35			122	122
40	180	145		165
60	280	320	185	290

Tabelle IV: Fiktive Konzentrationsmaxima von α -Pinen nach dem Verlauf der Konzentrations-Zeit-Kurven in halblogarithmischer Darstellung in den Abbildungen 3 - 6

Badezeit in min	fiktive Konzentrationsmaxima (ng Terpen/ml Blut)			
	VP A	VP B	VP C	Mittelwerte A - C
10	20	22	20.5	20.5
30	42	62		55
35			60	60
40	77	76		80
60	130	140	117	130

Tabelle V: Fiktive Konzentrationsmaxima von Camphen nach dem Verlauf der Konzentrations-Zeit-Kurven in halblogarithmischer Darstellung in den Abbildungen 7 - 10

Badezeit in min	fiktive Konzentrationsmaxima (ng Terpen/ml Blut)			
	VP A	VP B	VP C	Mittelwerte A - C
10		5.5	6	5.8
30	14	25		20
35			20	20
40	22	13.5		20.5
60	36	20	43	33.5

Tabelle VI: Fiktive Konzentrationsmaxima von β -Pinen nach dem Verlauf der Konzentrations-Zeit-Kurven in halblogarithmischer Darstellung in den Abbildungen 11 - 14

Badezeit in min	fiktive Konzentrationsmaxima (ng Terpen/ml Blut)			
	VP A	VP B	VP C	Mittelwerte A-C
10	160	120	180	150
30	550	545		540
35			550	550
40	700	530		630
60	900	1120	1620	1200

Tabelle VII: Fiktive Konzentrationsmaxima von Limonen nach dem Verlauf der Konzentrations-Zeit-Kurven in halblogarithmischer Darstellung in den Abbildungen 15 - 18

4.4 Bestimmung der resorbierten Substanzmengen an Monoterpenen unter Berücksichtigung möglicher Verteilungsräume

Aus den experimentell ermittelten Werten der Terpenkonzentrationen pro Milliliter Blut können unter Berücksichtigung möglicher Verteilungsräume die zum jeweiligen Zeitpunkt im Körper befindlichen Mengen an α -Pinen, Camphen, β -Pinen und Limonen annähernd bestimmt werden.

In den Tabellen VIII, IX, X und XI sind die Terpenmengen im

Verteilungsraum A: 1 ml Blut

Verteilungsraum B: Gesamtblut - 6000 ml

Verteilungsraum C: Blut, Lymphe, interstitielle und transzelluläre Flüssigkeit - 13500 ml

Verteilungsraum D: Blut, Lymphe, interstitielle und transzelluläre Flüssigkeit, einschließlich Fettgewebe

dargestellt.

Verteilungsraum	Badezeit 10 min	Badezeit 60 min
A	0,0447 μg	0,2003 μg
B	268 μg	1200 μg
C	603 μg	2700 μg
D	5360 μg	24000 μg

Tabelle VIII: α -Pinen

Verteilungsraum	Badezeit 10 min	Badezeit 60 min
A	0,0140 µg	0,0623 µg
B	84 µg	374 µg
C	189 µg	842 µg
D	1680 µg	7480 µg

Tabelle IX: Camphen

Verteilungsraum	Badezeit 10 min	Badezeit 60 min
A	0,0040 µg	0,0120 µg
B	24 µg	72 µg
C	54 µg	162 µg
D	480 µg	1440 µg

Tabelle X: β -Pinen

Verteilungsraum	Badezeit 10 min	Badezeit 60 min
A	0,1200 µg	0,5100 µg
B	720 µg	3000 µg
C	1600 µg	6900 µg
D	14400 µg	60000 µg

Tabelle XI: Limonen

4.5 Bestimmung der Clearancezahl C

Aus den experimentell ermittelten Terpenkonzentrationen pro Milliliter Blut kann unter Berücksichtigung möglicher Verteilungsräume die Clearancezahl C annähernd bestimmt werden.

Unter Clearancezahl versteht man dasjenige Lösungsvolumen, in dem die je Zeit- und Flächeneinheit durch die Haut transportierte Substanzmenge ursprünglich enthalten war.

Sie wird berechnet nach der Formel:

$$C = \frac{\text{Substanzmenge (resorb.)}}{\text{Hautfläche} \times \text{Zeit}} \times \frac{\text{Lösungsvolumen}}{\text{Substanzmenge (i. Wasser)}} \left[\frac{\mu\text{l}}{\text{cm}^2 \text{ h}} \right]$$

resorb. Substanzmenge: Die fiktiven Konzentrationsmaxima der einzelnen Monoterpene sind in den Tabellen IV, V, VI, VII dargestellt. Bei einer Badedauer von 60 min ergeben sich folgende fiktiven Konzentrationsmaxima als Mittelwerte der Versuchspersonen A, B, C

α -Pinen	290 ng/ml Blut
Camphen	130 ng/ml Blut
β -Pinen	33 ng/ml Blut
Limonen	1200 ng/ml Blut

Hautfläche 20 000 cm²

Zeit: 1 h

Lösungsvolumen 560 l

Substanzmenge: 100 ml Kneipp-Rosmarin-Ölbad enthalten:

α -Pinen	9,8 g
Camphen	1,3 g
β -Pinen	6,6 g
Limonen	14,4 g

Für den Verteilungsraum Blut (6000 ml) ergeben sich folgende Clearancezahlen:

α -Pinen	4,97 $\mu\text{l}/\text{cm}^2 \text{ h}$
Camphen	16,8 $\mu\text{l}/\text{cm}^2 \text{ h}$
β -Pinen	0,84 $\mu\text{l}/\text{cm}^2 \text{ h}$
Limonen	14,0 $\mu\text{l}/\text{cm}^2 \text{ h}$

Aufgrund der hohen Lipoidlöslichkeit der Terpenkohlenwasserstoffe kann mit einem Verteilungsgleichgewicht zwischen Blut und anderen Kompartimenten, einschließlich Fettgewebe, von ca. 1:20 ausgegangen werden (DREXEL und DIRNAGL, 13; DREXEL und DIRNAGL, 14; GREIF und MICHL, 29).

Für den Verteilungsraum Blut, Lymphe, interstitielle und transzelluläre Flüssigkeit, einschließlich Fettgewebe, ergeben sich demnach für die einzelnen Monoterpene folgende Clearancezahlen:

α -Pinen	99,4 $\mu\text{l}/\text{cm}^2 \text{ h}$
Camphen	336 $\mu\text{l}/\text{cm}^2 \text{ h}$
β -Pinen	16,8 $\mu\text{l}/\text{cm}^2 \text{ h}$
Limonen	280 $\mu\text{l}/\text{cm}^2 \text{ h}$

5. DISKUSSION

5.1 Zuverlässigkeit der Ergebnisse

5.1.1 Zuverlässigkeit der Bestimmungsmethode

Die in den Badeversuchen perkutan resorbierten Terpenmengen wurden mithilfe der Gas-Flüssig-Chromatographie (GLC) quantitativ bestimmt. Die gefundenen Monoterpenkonzentrationen lagen durchwegs über der Nachweisgrenze der GLC für die Terpenbestimmung. Die Gas-Flüssig-Chromatographie wurde somit den an sie gestellten Anforderungen gerecht.

Verschiedene Faktoren können das quantitative Ergebnis dieser Bestimmungsmethode beeinflussen. Der systematische Fehler aufgrund apparativer Größen wurde durch jeweiliges Eichen der Apparatur vermieden. Nach Ausschalten apparativer Fehler sind die Ergebnisse mit einem statistischen Fehler behaftet, der von RÖMMELT und Mitarbeitern (58) bei ähnlichen Untersuchungen mit maximal $\pm 10\%$ angegeben wird.

5.1.2 Beeinflußbarkeit der Resorptionsergebnisse durch Veränderungen im Hautzustand

Veränderungen im Zustand der Haut beeinflussen die perkutane Terpenresorption.

Bereits geringste Hautläsionen, wie etwa ein Nadelstich, Abschürfungen, Kratzwunden, entzündete Haarbälge und Hautdefekte durch keratolytische Externa, führen lokal zu verstärkter Wirkstoffresorption, wobei die Resorptionszahlen im betroffenen Hautgebiet um drei bis vier Zehnerpotenzen höher liegen (PRATZEL, 52).

Eine gründliche Körperreinigung mit Seife oder synthetischen Detergentien kurz vor einem Badeversuch führt durch Abrieb der oberen Zellschichten des Stratum corneum disjunctum und Entfernung der Fett- und Schmutzbestandteile zu einer Verkürzung von Diffusionsweg und Diffusionszeit zur Barriere des Stratum corneum conjunctum und damit zu einem rascheren Wirkstoffeintritt in den Organismus aufgrund der beschleunigten Hautdeposition (KLEINSCHMIDT und Mitarbeiter, 36).

5.1.3 Beeinflussungsmöglichkeit der Resorptionsergebnisse durch Fehler beim Versuchsablauf

Vor jeder Blutentnahme wurde die Armbeuge mit Aqua dest. gereinigt, damit beim Einstechen der Injektionsnadel keine terpenhaltigen Wasserreste und Hautmikrozyylinder in die Blutprobe gelangen konnten.

5.2 Wertung der Ergebnisse im Hinblick auf die Fragestellung

In der vorliegenden Untersuchung sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- Welche Mengen an Monoterpenen werden aus einem Rosmarin-Ölbad perkutan resorbiert?
- Besteht eine Abhängigkeit der resorbierten Terpenmengen von der Badedauer?

5.2.1 Aussagewert der resorbierten Mengen an α -Pinen, Camphen, β -Pinen und Limonen

Für die pharmakologische Wirksamkeit eines Pharmakons ist seine Konzentration am Rezeptor entscheidend. Diese Konzentration am Wirkort hängt einerseits von der Dosis und andererseits von dem Flüssigkeitsraum ab, in dem sich die Substanz verteilt. Der Verteilungsraum und auch die Verteilungsgeschwindigkeit sind abhängig von den chemisch-physikalischen Eigenschaften und der Applikationsform des Pharmakons.

Für die balneologische Anwendung des Rosmarin-Ölbades ergibt sich unter diesen Aspekten folgendes:

Die niedermolekularen aromatischen Kohlenwasserstoffderivate α -Pinen, Camphen, β -Pinen und Limonen erfüllen aufgrund ihres geringen Molekulargewichtes von 136,13 und einer Molekülgröße unter 0,2 μ , sowie durch ihre lipophilen und zusätzlich wasserlöslichen Eigenschaften die Bedingungen einer guten Hautdurchgängigkeit. Die Resorption durch die Haut erfolgt, limitiert durch die Barriereigenschaften des Stratum corneum conjunctum, von allen Applikationsformen am langsamsten, was sich jedoch quantitativ durch die große Körperoberfläche von 1,9 bis 2,1 m² ohne Berücksichtigung der Oberflächenvergrößerung durch glanduläre und follikuläre Resorptionsflächen teilweise ausgleicht. Unter Umständen können so beim Auftragen eines Pharmakons auf große Körperflächen auch toxische Mengen durch die Haut resorbiert werden.

Beim Vollbad in der Balneologie wird nahezu die gesamte Haut als Resorptionsfläche genutzt. Die hyperämisierende Wärmewirkung erweist sich zusätzlich resorptionsfördernd.

Die durch die Haut permeierten Terpenmoleküle diffundieren aufgrund ihrer für die Resorption günstigen chemischen Eigenschaften frei in die interstitiellen und intravasalen Räume.

Die dilatierten Hautgefäße bewirken einen raschen Weitertransport und eine schnelle sekundäre Verteilung der resorbierten Wirkstoffe in alle ihnen zugänglichen Verteilungskompartimente des Körpers.

Aufgrund der guten Diffusionsfähigkeit von α -Pinen, Camphen, β -Pinen und Limonen kann man davon ausgehen, daß die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Konzentrationen der Monoterpene im Blut und am Rezeptor, intravasal wie extravasal, in gleicher Größenordnung vorhanden sind.

Für eine Hochrechnung der tatsächlichen Terpengehalte im Organismus werden Angaben über die Verteilungskompartimente bei einem jungen Mann nach EDELMAN und LEIPMAN (aus DEETJEN, BOYLAN, KRAMER, 6) auf ein Körpergewicht von 75 kg umgerechnet:

Plasma	45 ml/kg KG	=	3375 ml/75 kg KG
Interstitielle Flüssigkeit und Lymphe	120 ml/kg KG	=	9000 ml/75 kg KG
Transzelluläre Flüssigkeit	15 ml/kg KG	=	1125 ml/75 kg KG
	180 ml/kg KG	=	13500 ml/75 kg KG

Bei der Annahme, daß die Monoterpene nach der Gleichgewichtseinstellung zumindest im Plasma und in der Lymphe, in der interstitiellen und transzellulären Flüssigkeit, sowie im Fettgewebe in gleicher oder ähnlicher Konzentration vorhanden sind, ergibt sich für die Untersuchungsergebnisse der vorliegenden Arbeit:

Die gemessenen Konzentrationen von α -Pinen im Bereich von 0,0447 $\mu\text{g/ml}$ Blut bis 0,2003 $\mu\text{g/ml}$ Blut, von Camphen zwischen 0,0140 $\mu\text{g/ml}$ Blut und 0,0623 $\mu\text{g/ml}$ Blut, von β -Pinen im Bereich von 0,004 $\mu\text{g/ml}$ Blut bis 0,012 $\mu\text{g/ml}$ Blut und von Limonen zwischen 0,12 $\mu\text{g/ml}$ Blut und 0,51 $\mu\text{g/ml}$ Blut lassen auf eine gesamte zum jeweiligen Zeitpunkt im Körper befindliche Terpenmenge von 5360 μg bis 24000 μg α -Pinen, von 1680 μg bis 7480 μg Camphen,

von 480 μg bis 1440 μg β -Pinen und von 14400 μg bis 60000 μg Limonen schließen, wobei der erste Wert der resorbierten Terpenmenge bei einer Badezeit von 10 min, der zweite Wert der resorbierten Terpenmenge bei einer Badezeit von 60 min entspricht.

Die Clearancezahl ist der mathematische Ausdruck für die Intensität des Stofftransportes durch die Haut. Aufgrund der ermittelten Clearancezahlen läßt sich über das Resorptionsvermögen einzelner Monoterpene des Rosmarinöls durch die Haut folgende Aussage machen:

In der Reihenfolge Camphen, Limonen, α -Pinen, β -Pinen nimmt die Resorbierbarkeit ab.

5.2.2 Abhängigkeit der resorbierten Terpenmengen von der Badedauer

Die Konzentration eines Pharmakons am Wirkort, der für die pharmakologische Wirksamkeit entscheidende Bedeutung zukommt, hängt vor allem von der Dosis der Wirksubstanz ab.

RÖMMELT und Mitarbeiter (57) haben in Badeversuchen mit einem cumarinhaltigen Heublumenbad aufgezeigt, daß nach Verdopplung der Cumarin-Konzentration pro Liter Badewasser bei gleicher Badezeit etwa die doppelte Menge an Cumarin perkutan resorbiert wird.

Vorliegende Arbeit soll nun Aufschluß darüber geben, ob bei gleichbleibender Konzentration der Wirkstoffe im Badewasser nach veränderten Badezeiten auch eine veränderte Dosis an perkutan resorbierten Monoterpenen im Blut resultiert.

Die Abbildungen 6, 10, 14 und 18 zeigen die Kurvenverläufe der gaschromatographisch ermittelten Konzentrationen im Blut von α -Pinen, Camphen, β -Pinen und Limonen nach unterschiedlichen Badezeiten in einem halblogarithmischen Raster.

Der exponentiell aufgetragene Konzentrationsabfall, der sich aus der Elimination der Monoterpene ergibt, verläuft annähernd in einer Geraden. Vergleicht man die Konzentrations-Zeit-Kurven miteinander, so liegen die Geraden in etwa parallel zueinander.

Diese Parallelität läßt u.a. darauf schließen, daß die Elimination der Terpenkohlenwasserstoffe und somit auch die der Evasion leicht entgegen wirkende Nachresorption unabhängig von der im Bad resorbierten Terpenmenge und auch unabhängig von der Badezeit nach Einstellung eines Gleichgewichtes jeweils nahezu linear verläuft.

Durch Verlängern des exponentiellen Abfalls der Konzentrations-Zeit-Kurven bis zum Schnittpunkt mit der y-Achse können die fiktiven Konzentrationsmaxima bei verschiedenen Badezeiten von α -Pinen, Camphen, β -Pinen und Limonen im Blut mithilfe der halblogarithmischen Darstellung bestimmt werden.

Die sich aus den Tabellen IV, V, VI und VII ergebenden fiktiven Konzentrationsmaxima erlauben den Schluß, daß eine direkte lineare Abhängigkeit der resorbierten Terpenmengen von der Badedauer besteht.

Bei α -Pinen betrug das fiktive Konzentrationsmaximum im 10-Minuten-Badeversuch 60 ng/ml Blut. Nach einem 60-minütigen Vollbad ergab sich ein 4,83-facher Wert von 290 ng/ml Blut. Für Camphen belief sich das fiktive Konzentrationsmaximum nach 60 Minuten Badezeit auf das 6,34-Fache des 10-Minuten-Wertes. Die fiktiven Konzentrationsmaxima für β -Pinen und Limonen lagen nach einem 60-minütigen Vollbad um 5,77 bzw. 8 mal höher als nach einem 10-Minuten-Bad.

Im Mittel betrugen die 60-Minuten-Werte von α -Pinen, Camphen, β -Pinen und Limonen das 6,23-Fache der 10-Minuten-Werte. Nach 30 Minuten Badedauer ergaben sich im Durchschnitt die 3-fachen fiktiven Konzentrationsmaxima. Nach einem 40-minütigen Vollbad war das fiktive Konzentrationsmaximum um 3,845 mal höher als nach einem Bad von 10 Minuten.

Aufgrund dieser direkten Abhängigkeit der resorbierten Terpenmengen von der Badezeit ergeben sich für die perkutane Resorption folgende zwei Aspekte:

- 1) Die Wirkstoffe treten aus dem Badewasser in die Haut über und reichern sich dort an. Bei den von uns festgelegten Badezeiten zwischen 10 und 60 Minuten ist eine Anreicherung entsprechend der Badedauer möglich. Die effektive Wirkstoffkonzentration ergibt sich dann durch die Nachresorption aus dem jeweils zur Verfügung stehenden Hautdepot.
- 2) Die Resorption der Monoterpene erfolgt perkutan direkt in die Hautgefäße, ohne daß der Haut eine wesentliche Depotfunktion zukommt. In diesem Fall stellt die Haut für diese Wirkstoffe eine semipermeable Membran dar.

Bei den von mir gewählten Badewasserkonzentrationen und Badezeiten, die in etwa im Bereich der therapeutischen Anwendung liegen, konnte diese Unterscheidung letztlich nicht durchgeführt werden.

6. ZUSAMMENFASSUNG

- 1) In der vorliegenden Arbeit wurde bei drei männlichen Versuchspersonen die perkutane Resorption von α -Pinen, Camphen, β -Pinen und Limonen aus einem Kneipp^(R)-Rosmarin-Ölbad in Abhängigkeit von der Badedauer untersucht.
- 2) Nach einem 10- bis 60-minütigen Vollbad wurde eine erste Blutprobe 5 bis 10 Minuten nach Badeende entnommen. Bis zu einem Zeitraum von 90 Minuten nach Badeende erfolgten zwei bis drei weitere Blutentnahmen. Bei insgesamt 11 Badeversuchen konnten 44 Blutuntersuchungen durchgeführt werden.
- 3) Die Bestimmung der Terpenkonzentrationen im Blut gelang mithilfe eines gaschromatographischen Trennverfahrens, das Wirkstoffmengen im Nanogrammbereich erfaßt.
- 4) Das pharmakokinetische Verhalten der perkutan resorbierten Monoterpene konnte in einer Konzentrations-Zeit-Kurve in einem halblogarithmischen Raster aus den gaschromatographisch ermittelten Werten für jede Versuchsperson dargestellt werden.
- 5) Eine Hochrechnung der tatsächlichen Terpengehalte im Organismus unter Berücksichtigung möglicher Verteilungskompartimente führte zu Mengenangaben im Milligrammbereich.
- 5) Unter Zuhilfenahme der fiktiven Konzentrationsmaxima von α -Pinen, Camphen, β -Pinen und Limonen konnte eine direkte lineare Abhängigkeit der perkutanen Resorption der Monoterpene aus einem Rosmarin-Ölbad von der Badedauer nachgewiesen werden.

7. LITERATURANGABEN

- (1) BELLANTO, J. und HIDALGO, A.:
Infrared analysis of essential oils
Heyden & Son, London (1971)
- (2) BRAUN, H.:
Heilpflanzenlexikon für Ärzte und Apotheker
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 2. Aufl. (1974)
- (3) BREITMAIER, E. und BAUER, G.:
¹³C-NMR-Spektroskopie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1977)
- (4) BRÜGGEMANN, W.:
Diskussionsbeitrag in
Würzb. Gespräche ü. d. Kneippther., Bd. 3, S. 149 (1976)
- (5) BURGI, E.:
Die Durchlässigkeit der Haut für Arzneien und Gifte
Springer Verlag, Berlin (1942)
- (6) DEETJEN, P., BOYLAN, J.W. und KRAMER, K.:
Niere und Wasserhaushalt
aus:
Gauer, Kramer, Jung: Physiologie des Menschen
Urban-Schwarzberg Verlag, München-Berlin-Wien (1973)
- (7) DIRNAGL, K.:
Verhandlungsbericht des 72. Kongresses der Deutschen
Gesellschaft für physikalische Medizin. Bad Homburg 1967
Arch. physik. Ther., 20, 385-399 (1968)
- (8) DIRNAGL, K.:
Diskussionsbeitrag in
Würzb. Gespräche ü. d. Kneippther., Bd. 3 (1976)
- (9) DIRNAGL, K. und DREXEL, H.:
Wirkungsmöglichkeiten der Inhaltsstoffe von Heilwässern
beim Bad
Ärzt. Forsch., 16, 513-522 (1962)

- (10) DRAGOCO - Report:
Informationen 21, Nr. 2 (1974)

- (11) DREXEL, H.:
Ergebnisse experimenteller Untersuchungen über die Wirkung hydrotherapeutischer Anwendungen auf Herz und Kreislauf und deren Konsequenzen für die Praxis
Würzb. Gespräche ü. d. Kneippther., Bd. 1 (1973)

- (12) DREXEL, H.:
Diskussionsbeitrag in
Würzb. Gespräche ü. d. Kneippther., Bd. 1 (1973)

- (13) DREXEL, H. und DIRNAGL, K.:
Die quantitative Erfassung der Aufnahme von Quellin-
haltstoffen in die Haut und durch die Haut
Arch. physik. Ther., 15, 283-305 (1963)

- (14) DREXEL, H. und DIRNAGL, K.:
Der Stoffaustausch durch die Haut unter hydrotherapeu-
tischen und bädetherapeutischen Maßnahmen
Arch. physik. Ther., 20, 361-375 (1968)

- (15) DREXEL, H., DIRNAGL, K. und PRATZEL, H.:
Experimentelle Befunde zum chemischen Wirkungsnachweis
für Sole- und Seebäder
Zeitschr. f. physik. Med., 1, 201-222 (1970)

- (16) EMMANOUEL, D.:
Bilanzuntersuchungen zur Imbibition der Haut mit Wasser
und in Wasser gelöster Stoffe
München: Diss. med. (1965)

- (17) FARNOW, H.:
Dragoco Report, 15, S. 27 (1968)

- (18) FEY, CH.:
Das große Kneippbuch
Kösel-Pustet Verlag München (1939)

- (19) FEY, CH. und LAMPERT, H.:
Hydrotherapie unter besonderer Berücksichtigung der
Kneipp'schen Wasserbehandlung
Heidelberg: Verlag f. physik. Med., 2. Aufl. (1969)

- (20) FLAMM, S., KROEBER, L. und SEEL, H.:
Pharmakodynamik deutscher Heilpflanzen
Hippokrates-Verlag, Stuttgart (1940)
- (21) FORMACEK, V. und KUBECZKA, K.-H.:
Einsatzmöglichkeiten der ¹³C-NMR-Spektroskopie bei
der Analyse ätherischer Öle
in
Vorkommen und Analytik der ätherischer Öle
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1979)
- (22) FUCHS, L.:
Hippokrates Sämtl. Werke
Bd. 3, S. 349, 493, 573
- (23) GESSNER, D.:
Gift und Arzneipflanzen von Mitteleuropa
Carl Winter Universitätsverlag, Heidelberg, 2. Aufl. (1953)
- (24) GILDEMEISTER, E. und HOFFMANN, F.:
Die ätherischen Öle
Akademie-Verlag, Berlin (1960)
- (25) GILLERT, O.:
Hydrotherapie und Balneotherapie in Theorie und Praxis
Aus: Theorie und Praxis der Krankengymnastik
Pflaum-Verlag München, 4. Aufl., H. 5 (1971)
- (26) GLADTKE, E. und VON HATTINGBERG, H. M.:
Pharmakokinetik
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1973)
- (27) GÖRZ, H.:
Die Natur heilt
Südwest-Verlag, München (1969)
- (28) GOTTRON, H. A. und SCHÖNFELD, P.:
Dermatologie und Venerologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Bd. 1, T. 1 (1961)
- (29) GREIF, S. und MICHL, F.:
Experimentelle Untersuchungen über die Resorption
terpenhaltiger Stoffe
Prakt. Arzt 11 (1957) 866

- (30) GÜNTHER, H.:
Chemie in unserer Zeit, 8, S. 45, 85 (1974)
- (31) HEGNAUER, R.:
Chemotaxonomie der Pflanzen
Birkhäuser Verlag, Basel, Bd. 1, S. 114 (1962)
- (32) HERRMANN, F.:
Biochemie der Haut
1-8, (1973)
- (33) HILDEBRANDT, G.:
Ergebnisse der Rhythmusforschung und ihre Konsequenzen
für die Praxis der Hydrotherapie
Würzb. Gespräche ü. d. Kneippther., Bd. 1, 11-31 (1973)
- (34) HOPPE, H.-A.:
Drogenkunde
De Gruyter Verlag, Berlin, Bd. 1, S. 942 (1975)
- (35) KAISER, J.H.:
Kneipp'sche Hydrotherapie. Balneotherapie
Bad Wörishofen: Sanitas, 2. Aufl. (1971)
- (36) KLEINSCHMIDT, J., DREXEL, H. und DIRNAGL, K.:
Chemische Bäderwirkung
Münchn. Med. Wochenschr., 115, 433-437 (1973)
- (37) KOBERT, H.:
Lehrbuch der Intoxikation
S. 585
- (38) KRUPP, M.A. und CHATTON, M.I.:
Diagnose und Therapie in der Praxis
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
3. Aufl. (1974)
- (39) KUBECZKA, K.-H.:
Möglichkeiten der Qualitätsbeurteilung arzneilich
verwendeter ätherischer Öle
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 60 (1979)

- (40) KUSCHINSKY, G.:
Pharmakologie und Toxikologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 7. Aufl., S. 184 (1976)
- (41) LECLERC, H.:
Précis de Phytothérapie
Paris, S. 159 (1927)
- (42) LIVINGGOOD, C.:
in GOTTRON und Schönfeld: Dermatologie und Venerologie
Bd. 1, Teil 1, Thieme-Verlag Stuttgart (1963)
- (43) MADAU, G.:
Lehrbuch der biologischen Heilmittel
Georg Ohm Verlag, Hildesheim, Bd. 3, S. 2346 (1976)
- (44) MÜLLER-LIMMROTH, W.:
Ergebnisse experimenteller Untersuchungen über die Ein-
wirkung hydrotherapeutischer Maßnahmen auf das limbische
System und die Konsequenzen für die Praxis
Würzb. Gespräche ü. d. Kneippther., Bd. 1, 87-93 (1973)
- (45) NOLTING, S.:
Klinische Erfahrungen mit ätherischen Ölen bei
Pilzkrankungen an den Füßen
Würzb. Gespräche ü. d. Kneippther., Bd. 3, S. 134-136 (1976)
- (46) NOLTING, S.:
Diskussionsbeitrag in
Würzb. Gespräche ü. d. Kneippther., Bd. 3, S. 149 (1976)
- (47) NOWAK, G. A.:
Die kosmetischen Präparate.
Rezeptur, Herstellung und wissenschaftliche Grundlagen
Verlag f. chem. Industrie, Augsburg, 2. Aufl. (1975)
- (48) OERTEL - BAUER:
Lexikon der Naturheilkunde
Lingen-Verlag, Köln (1971)
- (49) PENTARKAN - Verordnungsbuch:
DHU-Arzneimittel, Karlsruhe (1978)

- (50) PHARMAINDEX:
Die Liste IV/74
Protax Verlagsgesellschaft, Neu Isenburg (1974)
- (51) PRATZEL, H.:
Der Stoffwechsel der Haut als Teil des Gesamtstoffwechsels
Arch. physik. Ther., 20, 339-348 (1968)
- (52) PRATZEL, H.:
Zur Frage der perkutanen Wirkstoffpermeation
Arzneim.-Forsch., 22, 585-588 (1972)
- (53) PRATZEL, H.:
Haut und Wasser - biochemische und biophysikalische
Phänomene
Aus d. Inst. f. Med. Balneologie und Klimatologie
d. Univ. München (1975)
- (54) PRATZEL, H.:
Grundvorstellungen zur Hautresorption
Würzb. Gespräche ü. d. Kneippther., Bd. 3, 116-124 (1976)
- (55) RING, J.:
Diskussionsbeitrag in
Würzb. Gespräche ü. d. Kneippther., Bd. 3, S. 152 (1976)
- (56) RÖMMELT, H.:
Experimentelle Untersuchungen zur Resorption, Verteilung
und Ausscheidung von ätherischen Ölen bei Anwendung als
Badezusatz
Würzb. Gespräche ü. d. Kneippther., Bd. 3, S. 125-130 (1976)
- (57) RÖMMELT, H.:
Pflanzliche Badezusätze
Internationaler Herbstkongreß für Ganzheitsmedizin
Velden (1977)
- (58) RÖMMELT, H., ZUBER, A., DIRNAGL, K. und DREXEL, H.:
Zur Resorption von Terpenen aus Badezusätzen
Münchn. Med. Wochenschr., 116, 537-540 (1974)
- (59) SCHILCHER, H.:
Deutsche Apotheker-Zeitung, 117, S. 89 (1977)

- (60) SCHLIEPHAKE, E.:
Handbuch der Therapie.
Physikalische Therapie - Balneotherapie
Hans-Huber-Verlag, Bern-Stuttgart (1958)
- (61) VAN STRATEN, H.:
Volatile compounds in food
Central institute for nutrition and food research TNO
Zeist (1977)
- (62) STÜTTGEN, G.:
Die normale und pathologische Physiologie der Haut
Thieme-Verlag Stuttgart (1965)
- (63) WAGNER, D.:
Wundheilung mit ätherischen Ölen
Urban-Schwarzberg Verlag, Berlin-Wien (1915)
- (64) WIZENMANN, A.:
Heilung und Heiligung
Bd. 4, S. 1410 (1930)

Herrn Professor Dr. H. Drexel und Herrn Akad.
Direktor Diplomphysiker K. Dirnagl danke ich
für die Überlassung des Themas und für wert-
volle Anregungen.

Herrn Diplomchemiker H. Römmelt und den Ange-
stellten des Balneologischen Institutes gilt
mein besonderer Dank für die selbstlose Unter-
stützung bei der Durchführung und Auswertung
der Versuche.

Schließlich möchte ich mich herzlich bei
Herrn Apotheker L. Leusser vom Kneipp-Heilmittel-
Werk bedanken für die großzügige Bereitstellung
des Badezusatzes Kneipp-Rosmarin-Ölbad.

LEBENS LAUF

Wolf Dieter Schwab

geboren am 31. Dezember 1942 in München

Eltern: Johann und Dr. med. Elisabeth Schwab, geb. Benzinger

1949 - 1953: Volksschule in Stockdorf, Kreis Starnberg

1953 - 1963: Oberrealschule München-Pasing

1963 - 1964: Studium der Chemie in Erlangen

1964 - 1968: Studium der Medizin in München

1968: Abbruch des Medizinstudiums wegen langdauernder Erkrankung

1970 - 1974: Tätigkeit als Laborant in der Klinischen Chemie

1974: Neuzulassung zum Studium der Medizin

1974 - 1981: Studium der Medizin in München

1.7.1981: Approbation als Arzt

